



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **71 535** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 487/04, 239/52, 239/48,**
239/50, 473/34, 213/69, A 61K
31/44, 31/505, C 07D 213/70,
213/74, 405/12

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 96124576, 06.06.1995

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2004

(30) Приоритет: 08.06.1994 US 08/255,514

(46) Дата публикации: 15.12.2004

(86) Заявка РСТ:
РСТ/IB95/00439, 19950606

(72) Изобретатель:

Чен Юхпинг Л., US

(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР, ИНК., US

(54) АНТАГОНИСТЫ КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОРА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Антагонисты кортикотропин-релизинг фактора (CRF) формулы (I), в которой А, В, Z, R₃, R₄, R₅ имеют значения, указанные в описании изобретения, и способы их получения. Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли являются полезными для лечения болезней центральной нервной системы и нарушений,

вызываемых нервно-психическим напряжением.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 12, 15.12.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **71 535** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 487/04, 239/52,**
239/48, 239/50, 473/34, 213/69,
A 61K 31/44, 31/505, C 07D
213/70, 213/74, 405/12

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 96124576, 06.06.1995

(24) Effective date for property rights: 15.12.2004

(30) Priority: 08.06.1994 US 08/255,514

(46) Publication date: 15.12.2004

(86) PCT application:
PCT/IB95/00439, 19950606

(72) Inventor:

Chen Yuhoping L., US

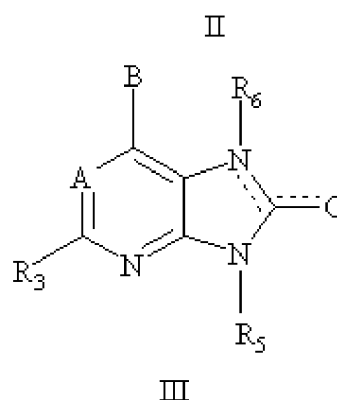
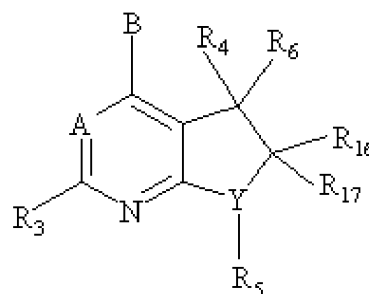
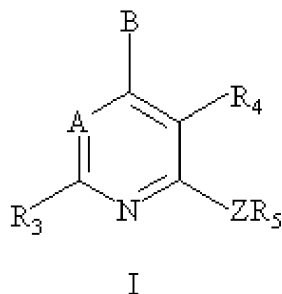
(73) Proprietor:

PFIZER, INC., US

(54) CORTICOTROPINE-RELEASING ANTAGONISTS FACTOR, METHODS FOR THE PREPARATION THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND A METHOD FOR THE TREATMENT

(57) Abstract:

Corticotropin-releasing factor (CRP) antagonists having formulae (I), (II) or (III) wherein the dashed lines, A, B, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ and R₁₇ are as defined in the description, and processes for preparing them. These compounds and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment of CNS and stress-related disorders.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 12, 15.12.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **71 535** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 487/04, 239/52, 239/48,**
239/50, 473/34, 213/69, A 61K
31/44, 31/505, C 07D 213/70,
213/74, 405/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
96124576, 06.06.1995

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 08.06.1994 US 08/255,514

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.12.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/IB95/00439, 19950606

(72) Винахідник(и):
Чен Юхпінг Л. , US

(73) Власник(и):
ПФАЙЗЕР, ІНК., US

(54) АНТАГОНІСТИ КОРТИКОТРОПІН-РІЛІЗІНГ ФАКТОРА, СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ,
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:
Антагоністи кортикотропін-релізінг фактора
(CRF) формули (I), у якій A, Y, Z, R₃, R₄, R₅ мають
значення, зазначені в описі винаходу, і способи

їхнього одержання. Ці сполуки і їх фармацевтично
прийнятні солі є корисними для лікування хвороб
центральної нервової системи і порушень, що
спричинені нервово-психічною напругою.

Опис винаходу

Известный уровень техники

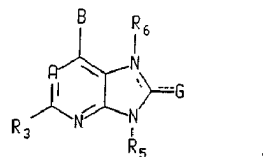
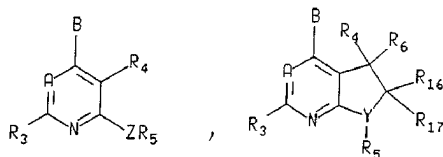
Предметом настоящего изобретения являются пиридины, пиримидины, пуриноны, пирролопиримидиноны и пирролопиридины, способы получения таких соединений, содержащие их фармацевтические композиции и способы их применения для лечения заболеваний центральной нервной системы и других нарушений.

Антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора описываются в патентах США №4605642 и 5063245, которые соответственно относятся к пептидам и пиазолинонам. В научной литературе уделяется большое внимание антагонистам кортикотропин-рилизинг фактора, например, их рассмотрению посвящен патент США №5063245, который включен в это описание изобретения в качестве противопоставленного материала. Различные виды активности, присущие антагонистам кортикотропин-рилизинг фактору, описываются в работе М. Дж. Овенса и др., Pharm. Rev., т.43, стр.425-473 (1991), которая также включена в качестве противопоставленного материала. На основании исследований, описанных в этих и других противопоставленных материалах, можно сделать вывод о том, что антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора являются весьма эффективными при лечении целого ряда заболеваний, связанных с нервно-психическим напряжением, таких как депрессия, беспокойство, головная боль, слизистый колит, воспалительные заболевания, супрессия иммунного ответа, болезнь Альцгеймера, заболевания желудочно-кишечного тракта, анорексия на нервной почве, стресс при кровотечениях, симптомы выведения из организма наркотических средств и алкоголя, привыкание к наркотическим средствам, бесплодие, травмы головы, инсульт и инфекции, вызванные стрессом, у людей и животных.

Краткое изложение существа изобретения

Предметом настоящего изобретения является соединение формулы:

(Формулы I, II и III)



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой пунктирными линиями обозначены необязательные двойные связи
 A - CR₇ или N;
 B - -NR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, -C(=CR₂R₁₂)R₁, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₂OR₁₂, -CHR₂SR₁₂, -C(S)R₂ или -C(O)R₂;

G - кислород, сера, NH, NCH₃, водород, метокси, этокси, трифтор-метокси, метил, этил, тиометокси, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ или трифтор-метил;

Y - -CH или N;

Z - NH, O, S, -N(C₁C₂ алкил) или -C(R₁₃R₁₄), где R₁₃ и R₁₄ независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил, либо один из элементов R₁₃ и R₁₄ является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

R₁ - C₁-C₆ алкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями R₈, которые независимо друг от друга выбирают из группы, включающей гидроксид, фтор, хлор, бром, иод, CF₃, C₁-C₄ алкокси, -O-CO-(C₁C₄ алкил), -O-CO-NH-(C₁C₄ алкил), -O-CO-N(C₁C₄ алкил)(C₁-C₂ алкил), -NH(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₂ алкил)(C₁C₄ алкил), -S(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)CO(C₁-C₄ алкил), -NHCO(C₁-C₄ алкил), -COO(C₁-C₄ алкил), -CONH(C₁-C₄ алкил), -CON(C₁-C₄ алкил)(C₁C₂ алкил), CN, NO₂, -SO(C₁-C₄ алкил) и -SO₂(C₁-C₄ алкил), где C₁-C₆ алкил и (C₁-C₄)алкильные части в группах R₁ могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

R_2 - C_1 - C_{12} алкил, арил или $-(C_1C_4 \text{ алкилен})\text{арил}$, где арилом является фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиазинил, пиримидил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиа-золил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, индолил или бензоксазолил; 3-8-членный циклоалкил или $-(C_1-C_6 \text{ алкилен})\text{циклоалкил}$, в котором один или два атома углерода в кольце циклоалкила, имеющем не менее 4 членов, и в циклоалкильной части $-(C_1-C_6 \text{ алкилен})\text{циклоалкила}$, имеющего не менее 4 членов в кольце, могут быть необязательно замещены атомом кислорода, серы или $N-R_9$, где R_9 является водородом или C_1 - C_4 алкилом; при этом каждая из групп R_2 может быть необязательно замещена одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора, хлора и C_1 - C_4 алкила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей бром, иод, C_1 - C_6 алкокси, $-O-CO(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-O-CO-N(C_1-C_4 \text{ алкил})(C_1-C_2 \text{ алкил})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкил})$, CN , NO_2 , $-SO(C_1-C_4 \text{ алкил})(*)$, а C_1 - C_2 алкил и C_1 - C_4 алкиленовая часть $-(C_1-C_4 \text{ алкилен})\text{арила}$ могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь; $(* -SO_2(C_1-C_4 \text{ алкил}))$,

либо $-NR_1R_2$ или $CR_1R_2R_{11}$ могут образовывать насыщенное 5-8-членное карбоциклическое кольцо, которое может необязательно включать одну или две углерод-углеродные двойные связи и в котором один или два атома углерода могут быть замещены атомом кислорода или серы;

R_3 - метил, этил, фтор, хлор, бром, иод, циано, метокси, OCF_3 , метилтио, метилсульфонил, CH_2OH или CH_2OCH_3 ;

R_4 - водород, C_1 - C_4 алкил, фтор, хлор, бром, иод, C_1 - C_4 алкокси, трифторметокси, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OF_3$, CF_3 , amino, нитро, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$, $-SO_n(C_1-C_4 \text{ алкил})$, где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, $-CO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CHO$, циано или $-COO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, где C_1 - C_4 алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, $-NHCOCH_3$, $-NH(C_1-C_2 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_2 \text{ алкил})_2$, $-COO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 тиаалкил, фтор, хлор, циано и нитро;

R_5 - фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиазинил, пиримидил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил или индолил, где каждая из групп R_6 может быть замещена одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора, хлора, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, иод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})O(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-CO(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ алкил})(C_1-C_2 \text{ алкил})$, $-SO_2NH_2$, $-NHCO_2(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-SO_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, и где C_1 - C_4 алкильная и C_1 - C_6 алкильная части групп R_5 могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксид, amino, метиламино, диметиламино и ацетила;

R_6 - водород или C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил может быть необязательно замещен одной гидроксильной, метоксильной, этоксильной или фторогруппой;

R_7 - водород, метил, фтор, хлор, бром, иод, циано, гидроксид, $-O(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-C(O)O(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-OCF_3$, CF_3 , $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2OCH_2CH_3$;

R_{11} - водород, гидроксид, фтор или метокси;

R_{12} - водород или C_1 - C_4 алкил; и

R_{16} и R_{17} независимо друг от друга представляют собой водород, гидроксид, метил, этил, метокси или этокси за исключением того, что R_{16} и R_{17} не могут одновременно быть метокси или этокси;

либо R_{16} и R_{17} вместе образуют оксо($=O$)группу;

при условии, что если G представляет собой атом кислорода, серы, NH или NCH_3 , он должен быть присоединен посредством двойной связи к пятичленному кольцу формулы III, а также при условии, что элемент R_6 отсутствует, когда атом азота, к которому он присоединен, связан двойной связью со смежным атомом углерода в кольце.

Типичные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формул I, II или III, в которых: (a) B - $-NR_1R_2$, $NHCH_1R_2$, $-SCH_1R_2$ или $-OCH_1R_2$; R_1 - C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен одной гидроксильной группой, фтором, CF_3 или C_1 - C_2 алкоксильной группой и может иметь одну двойную или тройную связь; и R_2 - бензил или C_1 - C_6 алкил, который может необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь, причем C_1 - C_6 алкил или фенильная часть бензила могут быть необязательно замещены фтором, CF_3 , C_1 - C_2 алкилом или C_1 - C_2 алкоксилем; или (b) B - $-CR_1R_2R_{11}$, где R_1 C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен одной C_1 - C_2 алкоксильной группой, CF_3 , фтором или гидроксильной группой; R_2 - бензил или C_1 - C_6 алкил, где C_1 - C_6 алкил или фенильная часть бензила могут быть необязательно замещены одной C_1 - C_6 алкильной группой, CF_3 , C_1 - C_6 алкоксильной группой, фторо-, хлоро- или бромогруппой; и R_{11} - водород или фтор.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формул I, II или III, в которых R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен фтором, CF_3 , гидро-ксилем, C_1 - C_2 алкилом или C_1 - C_2 алкоксилем и может иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь, и R_2 - C_1 - C_4 алкил, который может быть необязательно замещен фтором, хлором, CF_3 , C_1 - C_4 алкилом или C_1 - C_4 алкоксилем.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формул I, II или II, в которых R_3 представляет собой метил, хлор или метокси, R_4 - метил, $-CH_2OH$, циано, трифторметокси, метокси, трифторметил, хлор, $-COOCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, amino или нитро; R_6 - водород, метил или этил и R_5 - фенил или пиридил, где фенил или пиридил замещены двумя или тремя заместителями, которые независимо

друг от друга выбирают из фтора, хлора, брома и иода, C₁-C₄ алко-кси, трифторметила, C₁-C₆ алкила, который может быть необязательно замещен одной гидроксильной, C₁-C₂ алкоксильной или фторогруппой и может иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь, -(C₁-C₄ алкилен)O(C₁-C₂ алкил), C₁-C₃ гидроксипропил, гидроксипропил, формил, -COO(C₁-C₂ алкил), -(C₁-C₂ алкилен)амино и -(C(O)(C₁-C₄ алкил).

Примерами предпочтительных соединений по настоящему изобретению являются:

4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилбензил)пиримидин;
2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;
2-(4-этил-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;
3-этил-4-(1-этилпропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин;
2-(2,6-диметил-4-пропилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;
4-(1-этилпропокси)-2-(4-метокси-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин;
2-(4-этокси-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;
2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;
4-(1-метоксиметилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин;
[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-4-ил]диэтиламин;
[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-этилпропиламин;
[2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-4-ил](1-этилпропил)-амин;
бутил-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]этиламин;
4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)-пиридин;
бутил-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпирвдин-4-ил]этиламин;
сложный метиловый эфир 4-(1-этилпропионил)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)никотиновой кислоты;
[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)пиридин-4-ил]этил-пропиламин;
4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3-ил]-метанол;
[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]-этилпропил-амин;
1-(этилпропил)-[6-метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-амин;
N4-(1-этилпропил)-6-метил-3-нитро-N2-(2,4,6-триметилфенил)пиридин-2,4-диамин;
N4-(1-этилпропил)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пирвдин-3,4диамин;
[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]этил-(2,2,2-трифтор-этил)амин;
N4-(1-этилпропил)-6-метил-N2-(2,4,6-триметилфенил)пиридин-2,3,4-триамин;
[3-хлорметил-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)амин;
[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этилпропил)-амин;
(1-этилпропил)-[2-метил-5-нитро-6-(2,4,6-триметилпиридин-3-илокси)-пиримидин-4-ил]амин;
(1-этилпропил)-[3-метоксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-4-ил]амин;
(N-(1-этилпропил)-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)-пиримидин-4,6-диамин;
[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]диэтиламин;
4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин;
бутил-[2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]этиламин;
4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он;
4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин;
N-бутил-N-этил-2,5-диметил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамин;
(1-этилпропил)-[5-метил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-имвазо[4,5-b]-пиридин-7-ил]амин;
[2,5-диметил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил]-(1-этил-пропил)амин;
N4-(1-этилпропил)-6,N3-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин;
N4-(1-этилпропил)-6,N3,N3-триметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-3,4-диамин;
6-(1-этилпропокси)-2-метил-N4-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5-диамин;
[4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпирвдин-2-ил]-(2,4,6-триметилфенил)-амин; и
6-(этилпропиламино)-2,7-диметил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидро-пурин-8-он.

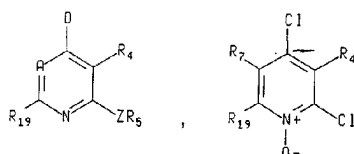
Предметом настоящего изобретения является также фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения (а) болезней, излечиваемых путем воздействия на кортикотропин-релизинг фактор, в том числе нарушений, вызываемых этим фактором, но не ограничиваясь ими, или (b) воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и остеопороз, боли, астма, псориаз и аллергия; общее беспокойство, паническое состояние; навязчивый страх; навязчиво-компульсивные побуждения; после-травматические стрессы; нарушения сна, вызванные стрессом; болевые ощущения, такие как фибромиалгия; подавление настроения, в частности депрессия, в том числе сильная степень депрессии, непродолжительная депрессия, повторяющаяся депрессия, депрессия у детей, вызванная плохим обращением, и послеродовая депрессия; дистимия; раздвоение личности; циклотимия; синдром хронической усталости; головные боли, вызванные стрессом; рак; слизистый колит; болезнь Крона; синдром раздраженной толстой кишки; инфекции, связанные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона; заболевания желудочно-кишечного тракта; нарушения, связанные с приемом пищи, такие как анорексия или кинорексия; стресс при кровотечениях; зависимость от химических препаратов и алкоголя (например, зависимость от алкоголя, кокаина, героина, бензодиазепинов и других наркотических средств); симптомы выведения из организма наркотических средств и алкоголя; вызванный стрессом транзиторный психоз; эутиреоз; синдром недостаточности антидиуретического гормона; ожирение; бесплодие; травма головы; травма спинного мозга; ишемическое поражение нервных клеток (например, церебральная ишемия, такая как церебральная ишемия гаппо-кампа); нервнотоксическое поражение нервных

клеток; эпилепсия; инсульт; дисфункции иммунной системы, в том числе нарушения, вызванные стрессом (например, нервно-психический синдром у свиней, лихорадка у крупного рогатого скота при перевозке, судороги у лошадей и дисфункции, вызванные тесным содержанием цыплят, стресс у овец во время стрижки или стресс у собак, вызванный взаимоотношениями с человеком); мышечные спазмы; недержание мочи; старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера; слабоумие вследствие нескольких инфарктов; боковой амиотрофический склероз и гипогликемия у млекопитающих, в том числе и у человека, которая включает соединение формул I, II или III либо его фармацевтически приемлемую соль, оказывающие эффективное действие при лечении такого заболевания, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящим изобретением далее предусматривается способ лечения (а) болезней, излечиваемых путем воздействия на кортикотропин-релизинг фактор, в том числе нарушений, вызываемых этим фактором, но не ограничиваясь ими, или (b) воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и остеоартрит, боли, астма, псориаз и аллергия; общее беспокойство; паническое состояние; навязчивый страх; навязчиво-компульсивные побуждения; посттравматические стрессы; нарушения сна, вызванные стрессом; болевые ощущения, такие как фибромиалгия; подавленное настроение, в частности депрессия, в том числе сильная степень депрессии, непродолжительная депрессия, повторяющаяся депрессия, депрессия у детей, вызванная плохим обращением, и послеродовая депрессия; дистимия; раздвоение личности; циклотимия; синдром хронической усталости; головные боли, вызванные стрессом; рак; слизистый колит; болезнь Крона; синдром раздраженной толстой кишки; инфекции, связанные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона; заболевания желудочно-кишечного тракта; нарушения, связанные с приемом пищи, такие как анорексия или кинорексия; стресс при кровотечениях; вызванный стрессом транзиторный психоз; эутиреоз; синдром недостаточности антидиуретического гормона; ожирение; бесплодие; травмы головы; травма спинного мозга; ишемическое поражение нервных клеток (например, церебральная ишемия, такая как церебральная ишемия гиппокампа); нервнотоксическое поражение нервных клеток; эпилепсия; инсульт; дисфункции иммунной системы, в том числе нарушения, вызванные стрессом (например, нервно-психический синдром у свиней, лихорадка у крупного рогатого скота при перевозке, судорога у лошадей и дисфункции, вызванные тесным содержанием цыплят, стресс у овец во время стрижки или стресс у собак, вызванный взаимоотношениями с человеком); мышечные спазмы; недержание мочи; старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера; слабоумие вследствие нескольких инфарктов; боковой амиотрофический склероз; зависимость от химических препаратов и алкоголя (например, зависимость от алкоголя, кокаина, героина, бензодиазепинов и других наркотических средств); симптомы выведения из организма наркотических средств и алкоголя; и гипогликемия у млекопитающих, в том числе и у человека, который включает введение больному соединения формул I, II или III либо его фармацевтически приемлемой соли, оказывающих эффективное действие при лечении такого заболевания.

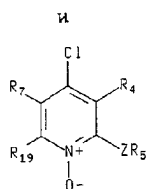
Это изобретение далее включает промежуточные соединения формул :

(Формулы IV, XI и X)



IV

XI

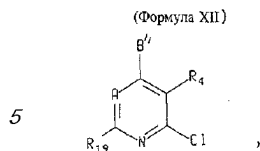


X

в которых R_4 и R_7 имеют значения, указанные выше для формулы I; D - хлор, гидроксид или циано; R_{19} - метил или этил; R_5 - фенил или пиридил и R_5 замещен двумя или тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из C_1 - C_4 алкила, хлора и брома, за исключением того, что только один такой заместитель может быть бромом; A - N, CH или CH_3 ; и Z - O, NH, $N(CH_3)$, S или CH_2 при условии, что, если A представляет собой CH или CH_3 , то Z должен быть O или S.

Типичные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формул X или XI, в которых R_7 - водород или метил.

Это изобретение далее включает промежуточные соединения формулы;

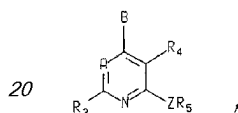


5
10 в которой R₁₉ - метил или этил; A - N, CH или CCH₃, причем если A представляет собой N, то B'' и R₄ имеют значения, указанные для B и R₄ в формуле I, а если A представляет собой CH или CH₃, то B'' является -NR₁R₂, -NHR₁R₂, -OCHR₁R₂ или циано, а R₄ - электронодефицитной группой, такой как NO₂, -COO(C₁-C₄ алкил), -C(=O)CH₃, -COOH или CN.

15 Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы XII, в которой B'' представляет собой -NR₁R₂ или -NHCHR₁R₂, а A означает CH или CH₃.

Предметом настоящего изобретения является также способ получения соединения формулы;

(Формула I)



25 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой
A - -CR₇ или N;
B - -NR₁R₂, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂ или -SCHR₁R₂;

Z - NH, O, S, -N(C₁-C₂ алкил) или -C(R₁₃R₁₄), где R₁₃ и R₁₄ независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил, либо один из элементов R₁₃ и R₁₄ является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

30 R₁ - C₁-C₆ алкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями R₈, независимо друг от друга выбираемыми из группы, включающей гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, иод, CF₃ и C₁-C₄ алкокси, при этом C₁-C₆ алкил и (C₁-C₄)алкильная часть C₁-C₄ алкоксильной группы могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

35 R₂ - C₁-C₁₂ алкил, арил или -(C₁-C₄ алкилен)арил, в котором арил представляет собой фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хино-лил, пирозинил, пиримидил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензо-тиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазо-лил, индолил или бензоксазолил; 3-8-членный циклоалкил или -(C₁-C₆ алкилен)циклоалкил, где один или два атома углерода в кольце цикло-алкила, имеющего по крайней мере 4 члена, и в циклоалкильной части -(C₁-C₆ алкилен)циклоалкила, имеющего по крайней мере 4 члена в кольце, могут быть необязательно замещены атомом кислорода, серы или N-R₉, где R₉ является водородом или C₁-C₄ алкилом; любая из групп R₂ может быть необязательно замещена одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из хлора, фтора и C₁-C₄ алкила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей бром, иод, C₁-C₆ алкокси, -O-CO-(C₁-C₆ алкил), -O-CO-N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₂ алкил), -S(C₁-C₆ алкил), CN, NO₂, -SO(C₁-C₄ алкил) и -SO₂(C₁-C₄ алкил), а C₁-C₁₂ алкил и C₁-C₄ алкиленовая часть -(C₁-C₄ алкилен)арила может необязательно

45 иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;
или -NR₁R₂ может образовывать насыщенное 5-8-членное карбоциклическое кольцо, которое может необязательно иметь одну или две углерод-углеродные двойные связи и в котором один или два атома углерода в кольце могут быть замещены атомом кислорода или серы;

R₃ - метил или этил;

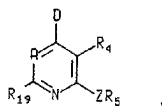
50 R₄ - водород, C₁-C₄ алкил, фтор, хлор, бром, иод, C₁-C₄ алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄ алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄ алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксигруппа, -CO(C₁-C₄ алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄ алкил), где C₁-C₄ алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксигруппу, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂ алкил), -N(C₁-C₂ алкил)₂, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро;

55 R₅ - фенил или пиридил и замещен одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора, хлора, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксигруппу, иод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆ алкил)O(C₁-C₆)алкил, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₂ алкил), -SO₂NH₂, -NH₂SO₂(C₁-C₄ алкил), -S(C₁-C₆ алкил) и -SO₂(C₁-C₆ алкил), где C₁-C₄ алкильная и C₁-C₆ алкильная части групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами либо одним заместителем, выбираемым из гидроксигруппы, amino, метиламино, ди-метиламино и ацетила; и

60 R₇ - водород или метил;
или фармацевтически приемлемой соли такого соединения; включающий взаимодействие в присутствии

основания соединения формулы:
(Формула IV)

5



10

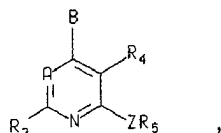
IV

в которой R₁₉ представляет собой метил или этил, D - хлор, а A, Z, R₄ и R₅ имеют указанные выше значения, с соединением формулы ВН, в которой В имеет указанные выше значения, с проследующим необязательным превращением соединения формулы I, полученного в результате такого взаимодействия, в его фармацевтически приемлемую соль.

15

Предметом настоящего изобретения является также способ получения соединения формулы;
(Формула I)

20



25

I

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой

A - -CR₇ или N;

B - -NR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, -C(=CR₂R₁₂)R₁, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₂OR₁₂, -CHR₂SR₁₂, -C(S)R₂ или -C(O)R₂;

30

Z - NH, O, S, -N(C₁-C₂ алкил) или -C(R₁₃R₁₄), где R₁₃ и R₁₄ независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил, либо один из элементов R₁₃ и R₁₄ является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

R₁ - C₁-C₆ алкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями R₈, независимо друг от друга выбираемыми из группы, включающей гидроксид, фтор, хлор, бром, иод, CF₃ и C₁-C₄ алкокси, где C₁-C₆ алкил и (C₁-C₄) алкильная часть C₁-C₄ алкоксильной группы могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

35

R₂ - C₁-C₁₂ алкил, арил или -(C₁-C₄ алкилен)арил, где арилом является фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиазинил, пиримидил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиа-золил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, индолил или бензоксазолил; 3-8-членный циклоалкил или -(C₁-C₄ алкилен)циклоалкил, причем один или два атома углерода в кольце циклоалкила, имеющего не менее 4 членов, и в циклоалкильной части -(C₁-C₆ алкилен)циклоалкила, имеющего не менее 4 членов в кольце, могут быть необязательно замещены атомом кислорода, серы или NR₉, где R₉ представляет собой водород или C₁-C₄ алкил; любая из групп R₂ может быть необязательно замещена одним-трем заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из хлора, фтора и C₁-C₄ алкила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей бром, иод, C₁-C₆ алкокси, -O-CO-(C₁-C₆ алкил), -O-CO-N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₂ алкил), -S(C₁-C₆ алкил), CN, NO₂, -SO(C₁-C₄ алкил) и -SO₂(C₁-C₄ алкил), а C₁-C₁₂ алкил и C₁-C₄ алкиленовая часть (C₁-C₄ алкилен)арила могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

40

либо -NR₁R₂ может образовывать насыщенное 5-8-членное карбо-циклическое кольцо, которое может необязательно иметь одну или две углерод-углеродных двойных связей и в котором один или два атома углерода в кольце могут быть замещены атомом кислорода или серы;

50

R₃ - метил, этил, фтор, хлор, бром, иод, циано, метокси, OCF₃, метилтио, метилсульфонил, CH₂OH или CH₂OCH₃;

55

R₄ - водород, C₁-C₄ алкил, фтор, хлор, бром, иод, C₁-C₄ алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃^(*), -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄ алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄ алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄ алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄ алкил), где C₁-C₄ алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂ алкил), -N(C₁-C₂ алкил)₂, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро;

60

(*)-CH₂OCH₂CH₃;

R₅ - фенил или пиридил и замещен одним-трем заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из фтора, хлора, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, иод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆ алкил)O(C₁-C₆)алкил, -NHCH₃,

65

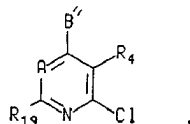
-N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₂ алкил), -SO₂NH₂, -NH₂SO₂(C₁-C₄ алкил), -S(C₁-C₆ алкил) и -SO₂(C₁-C₆ алкил), где C₁-C₄ алкильная и C₁-C₆ алкильная части групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксидной, амино, метиламино, диметиламино и ацетила; и

R₇ - водород или метил;

при условии, что если A представляет собой CH или CCH₃, R₄ является электронодефицитной группой, такой как NO₂, -COO(C₁-C₄)алкил, -C(=O)CH₃, -COOH или CN;

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения; который включает взаимодействие соединения формулы:

(Формула XII)



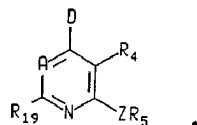
XII

в которой R₁₉ представляет собой метил или этил и A - N, CH или CCH₃, причем если A означает N, то B' и R₄ имеют значения, указанные для B и R₄ в пункте 1 формулы изобретения, а если A - CH или CCH₃, то B' является -NR₁R₂, -NHR₁R₂, -OCHR₁R₂, или CN, R₄ - а электронодефицитной группой, такой как NO₂, -COO(C₁-C₄ алкил), -C(=O)CH₃, -COOH или CN;

с соединением формулы R₅ZH, в которой R₅ и Z имеют указанные выше значения, с последующим необязательным превращением соединения формулы I, полученного в результате такого взаимодействия, в его фармацевтически приемлемую соль.

Это изобретение относится также к способу получения соединения формулы:

(Формула IV)



IV

в которой R₁₉ - метил или этил;

D - хлор;

A - -CR₇ или N;

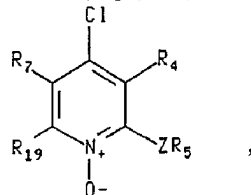
Z - NH, O, S, -N(C₁-C₂ алкил), или -C(R₁₃R₁₄), где R₁₃ и R₁₄ независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил либо один из элементов R₁₃ и R₁₄ является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

R₄ - водород, C₁-C₄ алкил, фтор, хлор, бром, иод, C₁-C₄ алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, CF₃, амино, нитро, -NH(C₁-C₄ алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄ алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксидной, -CO(C₁-C₄ алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄ алкил), где C₁-C₄ алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксидной, амино, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂ алкил), -(C₁-C₂ алкил)₂, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро; и

R₅ - фенил или пиридил и замещен одним-трем заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора и хлора, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксидной, иод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, амино, -(C₁-C₆ алкил)O(C₁-C₆)алкил, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₂ алкил), -SO₂NH₂, -NH₂SO₂(C₁-C₄ алкил), -S(C₁-C₆ алкил) и -SO₂(C₁-C₆ алкил), где C₁-C₄ алкильная и C₁-C₆ алкильная части групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксидной, амино, метиламино, диметиламино и ацетила;

включающий взаимодействие соединения формулы:

(Формула X)

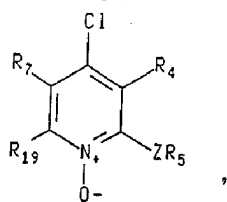


X

в которой R₁₉, R₄ и R₅ имеют указанные выше значения, а R₇ представляет собой водород, метил, фтор, хлор, бром, иод, циано, гидроксид, -O(C₁-C₄ алкил), -C(O)(C₁-C₄ алкил), -C(O)O(C₁-C₄ алкил), -OCF₃, CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ или -CH₂OCH₂CH₃, с треххлористым фосфором.

Это изобретение относится также к способу получения соединения формулы:

(Формула X)



X

в которой R₁₉ - метил или этил;

A - CR₇ или N;

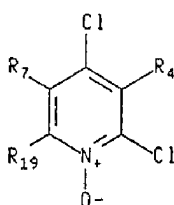
Z - O, S, -C(R₁₃R₁₄), где R₁₃ и R₁₄ независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил либо один из элементов R₁₃ и R₁₄ является цианогруппой, а другой - атомом водорода или метилом;

R₄ - водород, C₁-C₄ алкил, фтор, хлор, бром, иод, C₁-C₄ алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄ алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄ алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄ алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄ алкил), где C₁-C₄ алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей, гидроксид, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂ алкил), -(C₁-C₂ алкил)₂, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро; и

R₅ - фенил или пиридил и замещен одним-трем заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора, хлора, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, иод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆ алкил)O(C₁-C₆ алкил), -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄ алкил), -CO(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₂ алкил), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄ алкил), -S(C₁-C₆ алкил) и -SO₂(C₁-C₆ алкил), где C₁-C₄ алкильная и C₁-C₆ алкильная части групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксид, amino, метиламино, диметиламино и ацетила;

включающий взаимодействие в присутствии основания соединения формулы;

(Формула XI)



XI

в которой R₄, R₇ и R₁₉ имеют указанные выше значения, с соединением формулы R₅OH или R₅ON, где R₅ имеет указанные выше значения.

Подробное описание изобретения

Ниже описываются способы получения соединений и композиций по настоящему изобретению. В приводимом ниже описании и на схемах реакций элементы с R₁ по R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₁₇, R₁₉, A, B, G, пунктирные линии и структурные формулы I, II, X, XI, XII и IV при отсутствии специальных указаний имеют приведенные выше значения.

C₁-C₆ алкил означает алкил с прямой или разветвленной цепью, включающий от одного до шести атомов углерода, такой как метил, этил, изопропил, трет-бутил или гексил.

Если R₂ или R₅ является гетероциклической группой, то такая группа присоединяется с помощью атома углерода.

Если в определениях R₁, R₂ и R₃ указывается, что C₁-C₄ алкил или C₁-C₆ алкил "может иметь одну двойную или тройную связь", это значит, что алкил содержит не менее двух атомов углерода для одной двойной или тройной связи.

Галогенами, используемыми в этом изобретении при отсутствии специального указания, являются фтор, хлор, бром или иод.

Соединения формулы I, в которой B представляет собой -NR₁R₂, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂ или -SCHR₁R₂, а R₃ - метил, этил или хлор (далее R₁₉), можно получить путем взаимодействия соединения формулы IV, в которой D означает Cl, а A, R₄, R₅ и Z имеют значения, приведенные для формулы I, с соединением формулы BH, в которой B имеет указанные выше значения. Эта реакция осуществляется в растворителе в присутствии основания при температуре от 0°C до 230°C. Приемлемыми растворителями являются такие органические

растворители, как тетрагидрофуран, ацетонитрил, диметилсульфоксид, ацетон, C₂-C₁₅ алкиловый спирт, хлороформ (CHCl₃), бензол, ксилол, толуол, сульфолан, пиридин, хиолин, 2,4,6-триметилпиридин, ацетамид, ди-(C₁-C₂)алкилацетамид или 1-метил-2-пирролидинон.

Предпочтительным способом получения соединений формулы I, в которой А - -CR₇, а В - -NR₁R₂ или -NHCHR₁R₂, является двухстадийная процедура, описываемая ниже. Сначала соединение формулы IV подвергают взаимодействию с избытком R₁NH₂ или NH₃ или равноценным предшественником NH₃ (например, NaN₃, nBu₄N⁺N₃⁻ или NH₂OH) при температуре от 75°C до 250°C и давлении от 0 до 21 ат в указанном выше растворителе, в результате чего образуется соединение формулы I, в которой В является -NHR₁, -NH₂, -NH₂OH или -N₃. Соединения формулы I, в которой В означает -N₃ или -NH₂OH, можно превратить в соответствующие соединения формулы I, в которой В представляет собой -NH₂, с помощью хорошо известных методов, таких как гидрогенизация или восстановление. Алкилирование соединения формулы I, в которой В является -NHR₁ или -NH₂, алкилгалогенидом в присутствии такого основания, как бистриметилсилиламид лития или натрия, диизопропиламид лития или натрия, н-бутиллитий или трет-бутоксид калия, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан или хметиленхлорид, позволяет получить соответствующее соединение формулы I, в которой В представляет собой -NR₁R₂. Альтернативно, путем гидроаминирования соединения формулы I, в которой В является -NHR₁ или -NH₂, например посредством ацюгирования, с последующим восстановлением борогидридом (например борогидридом натрия), можно получить соответствующее соединение формулы I, в которой В является -NHR₁R₂ или NHCHR₁R₂.

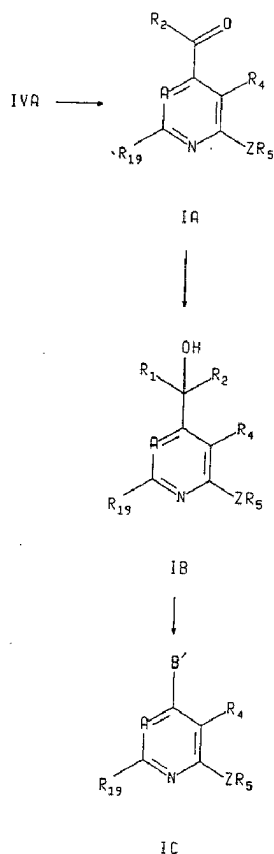
Если В является -NR₁R₂ или -NHCHR₁R₂, избыточное количество ВН можно использовать в качестве как реагента, так и основания. Кроме того, можно применять другие основания, в частности карбонат калия, три-(C₁-C₆)алкиламин или гидрид натрия. Эту реакцию выполняют при температуре от 75°C до 230°C. Если реакция осуществляется в присутствии основания, такого как гидрид натрия, C₁-C₄ алкоксид калия или ли-тийорганическое соединение, в частности н-бутиллитий, используется молярный эквивалент амина.

Если В является -OCHR₁R₂ или -SCHR₁R₂, можно использовать основание, способное депротонировать ВН, например, гидрид щелочного металла, в частности гидрид натрия или калия, или металлорганическое основание, такое как диизопропиламид натрия, бис(триметилсилил)амид натрия, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид лития, C₁-C₄ алкоксид натрия или калия или н-бутиллитий. В качестве растворителя можно использовать тетрагидрофуран, ацетонитрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид, толуол, C₂-C₅ спирт, хлороформ, бензол, ксилол или 1-метил-2-пирролидинон, при этом температура реакции может находиться в интервале от 0°C до 180°C, предпочтительно от 50°C до 80°C.

Соединения формул I, II и III, в которых В и R₃ имеют значения, указанные для формул I, II и III, за исключением того, что R₃ не является метилом или этилом (далее определяется как R₂₀, который имеет те же значения, что и R₃, за исключением того, что он не может быть метилом или этилом), можно получить путем взаимодействия соединений формул I, II или III, в которых R₃ является хлором, с нуклеофилом формулы R₂₀H в присутствии органического или неорганического основания или без него. Приемлемые основания включают натрий и гидрид натрия, если R₂₀H является алканолом или алкантиолом; или в присутствии более слабых оснований, таких как карбонат калия или триэтиламин, если R₂₀H является амином. Соединения формулы I, в которой R₂₀ является фтором, можно получить из соответствующих соединений, в которых R₂₀ означает хлор, в результате взаимодействия с фторидом тетрабутиламмония. Приемлемые растворители включают диметилсульфоксид, тетрагидрофуран или метиленхлорид, предпочтительно тетрагидрофуран.

Соединения формулы I, в которой В - -CR₁R₂R₁₁, -C(C=CR₂R₁₂)R₁-CHR₂OR₁₂, -CHR₂SR₁₂ или -C(O)R₂, а R₂ представляет собой указанный выше элемент R₁₉, можно получить так, как показано в схеме реакций 1.

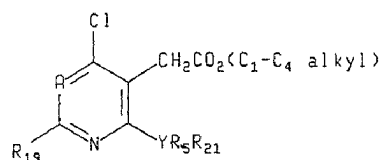
Схема 1



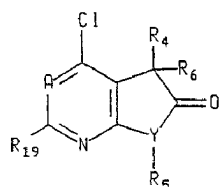
Соединения формулы IV, в которой D является цианогруппой, а A, R₄, R₅ и R₁₉ имеют значения, указанные для формулы IVa (не приведена), были получены в результате взаимодействия соответствующего соединения, в котором D - хлор, с цианидом калия или цианидом меди в диметилсульфоксиде, 1-метил-2-пирролидиноне, N,N-диметилформамиде или ацетамиде, подвергают взаимодействию с реактивом Гриньяра, содержащим указанную выше группу R₂, с целью получения соединений формулы IA. Дальнейшее взаимодействие соединения формулы IA с реактивом Гриньяра, имеющим указанную выше группу R₁, позволяет получить соединение формулы IB. Соответствующие соединения формулы IC, в которой B' является -CR₁R₂R₁₁ или -C(=CR₂R₁₂)R₁, можно получить известными методами. Так, в результате взаимодействия соединения формулы IB с кислотой, такой как концентрированная серная кислота в уксусной кислоте, или внутренней солью Бургесса, такой как сложный метиловый эфир гидроксида (карбоксисульфамойл)триэтиламмония, образуется соединение формулы IC, в которой B' является -C(=CR₂R₁₂)R₁. Гидрогенизация соединения, в котором B' является -C(=CR₂R₁₂)R₁ с использованием катализатора, представляющего собой палладированный уголь или диоксид платины, позволяет получить соединение формулы IC, в которой B' является CHR₁R₂. В результате взаимодействия соединения формулы IB с трехфтористой диэтиламиносерой или смесью трифенилфосфина и четырёххлористого углерода, получают соединение формулы IC, в которой B' соответственно является -CR₁R₂F или -CR₁R₂Cl. Восстановление соединения формулы IA борогидридом натрия делает возможным получение соединения формулы I, в которой B является -CHR₂OH. Алкилирование группы -CHR₂OH посредством алкилгалогенида, например алкилиодида, в присутствии такого основания, как гидрид натрия, при комнатной температуре, позволяет получить соединения формулы I, в которой B является -CHR₂OR₁₂.

Соединения формулы II, в которой элемент R₃ аналогичен R₁₉, можно получить из соединений формулы IV, в которой R₁₉, R₄, R₅ и A имеют указанные выше значения, D является хлором, а YR₂₁ представляет собой NH или -CHR₂₁, где R₂₁ - циано или -COO(C₁-C₄ алкил), которые далее выражаются формулой IVB, как это показано на схеме реакций 2.

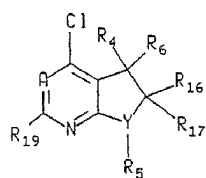
Схема 2



IVB



VII



IIA

VIII

Соединения формулы VII, в которой каждый из элементов R_4 и R_6 представляет собой водород, а Y является N, можно получить путем нагрева соединений формулы IVB с кислотным катализатором в приемлемом растворителе, таком как толуол, бензол, трет-бутанол, ацетонитрил и ацетон, предпочтительно толуол. Кислотным катализатором может быть серная кислота, хлористоводородная кислота, паратолуолсульфокислота или метилсульфокислота, предпочтительно паратолуолсульфокислота.

Если Y в формуле IVB является CH или N, для депротонирования соединения IVB можно использовать основание. Приемлемыми растворителями могут быть тетрагидрофуран, толуол и метиленхлорид, температура реакции находится в интервале от -78°C до 100°C , предпочтительно от -78°C до 50°C , и пригодные основания включают гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия, бис(триметилсилил)амид лития и диизопро-пиламид лития или натрия.

Соединения формулы VII, в которых каждый из элементов R_4 и R_6 является водородом, можно депротонировать с помощью такого основания, как гидрид натрия, или металлорганического соединения, такого как бис(триметилсилил)амид лития, с последующим прекращением реакции холодным электрофильным соединением, содержащим группу R_4 , в частности R_4L , где L является отщепляемой группой, такой как иод, бром, ме-зилат, тозилат, или с паратолил-N-фтор-N- C_1 - C_6 алкилсульфонамидом, иодином, паранитробензолом, диметилформамидом, ди(C_1 - C_4 алкил)кетонем, формальдегидом, (C_1 - C_4 алкил)альдегидом или бромом, в результате чего получают соединение формулы VII, в которой R_4 - фтор, хлор, бром, иод, гидроксид, C_1 - C_4 алкил, $S(C_1$ - C_4 алкил), CHO , $CH(OH)(C_1$ - C_4 алкил), $C(OH)(\text{ди-}C_1$ - C_4 алкил) или CH_2OH . Дальнейшее алкилирование гидроксильной группы или окисление тиоалкильной группы позволяет получить соединения формулы VII, в которой R_4 представляет C_1 - C_4 алко-кси и $SO_n(C_1$ - C_4 алкил), где n означает соответственно 1 или 2. Окисление соединений формулы VII, в которой R_4 - гидроксид, а R_6 - водород, делает возможным получение соответствующих соединений, в которых CR_4R_6 является $C=O$, которые в результате гидроаминирования посредством соответствующего амина превращаются в соответствующие соединения, в которых R_4 является аминогруппой. Соединения формулы VII, в которых R_4 является нитро- или аминогруппой, можно получить путем взаимодействия соединений формулы VII, в которой оба элемента R_4 и R_6 являются водородом, с алкилнитритом, в результате чего образуются соединения, в которых CR_4R_6 является $C=NOH$, а окисление или восстановление позволяет получить соединения формулы VII, в которой R_4 является соответственно нитрогруппой или амином.

Соединения формулы VII, в которой один из элементов R_4 и R_6 является водородом, можно превратить в соответствующие соединения, в которых оба элемента R_{16} и R_{17} являются водородом, путем восстановления с помощью такого восстановителя, как алюмогидрид лития в тетрагидрофуране. Путем аналогичного

восстановления получают соединения, в которых R_{16} - водород, а R_{17} - гидроксигруппа, когда оба элемента R_4 и R_6 не являются водородом. Алкилирование соединения, в котором R_{17} является гидроксильной группой, посредством C_1 - C_4 алкилиодида в присутствии гидрида натрия позволяет получить соответствующее соединение, в котором R_{17} является $O(C_1-C_4$ алкилом). Восстановление соединений формулы VII металлорганическим соединением, таким как ди(C_1-C_6 алкил)цинк, C_1-C_6 алкиллитий или бромид C_1-C_6 алкилмagnия, делает возможным получение соединений формулы VII, в которой один из элементов R_{16} и R_{17} является C_1-C_6 алкилом, а другим - гидроксигруппой.

Преобразование соединений формулы VIII в соответствующие соединения формулы IIA выполняют с помощью описанных выше методов с целью получения соединений формулы I.

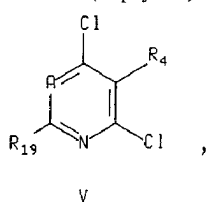
Соединения формулы III, в которой G является кислородом или серой, а R_6 - водородом, можно получить путем взаимодействия соединений формулы I, в которой R_4 представляет амин, а Z - NH, с фосгеном, дифосгеном, трифосгеном или тиофосгеном. Эту реакцию осуществляют в присутствии основания, такого как три(C_1-C_4 алкил)амин, в приемлемом растворителе, предпочтительно тетрагидрофуране, при температуре от -78°C до 50°C , предпочтительно от 0°C до комнатной температуры. Обычное алкилирование этих соединений, в которых R_6 является водородом, приемлемым основанием, например гидридом натрия, в таком растворителе, как сухой тетрагидрофуран, позволяет получить соединения формулы II, в которых R_6 является C_1-C_4 алкилом.

Соединения формулы III, в которой G является алкилом, можно получить путем взаимодействия соединений формулы I, в которой R_4 представляет собой амин, а Z - NH, с соединением формулы $GC(OC_1-C_2$ алкил) $_3$ в присутствии такой кислоты, как паратолуолсульфокислота (p-TsOH), метансульфокислота (MsOH), газообразный хлороводород (HCl_g) или концентрированная серная кислота (H_2SO_4), в таком растворителе, как толуол, ксилол, бензол, диоксан или тетрагидрофуран, при температуре от комнатной до 140°C , предпочтительно до 50°C до температуры кипения с обратным холодильником. Альтернативно, соединение формулы I, в которой R_4 является аминогруппой, а Z - NH, можно подвергнуть взаимодействию с соединением $[G(C=O)]_2O$, $G(C=O)Cl$ или $G(C=O)F$ в присутствии такого основания, как пиридин, производное пиридина или три(C_1-C_4)алкиламин, в приемлемом растворителе, например CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, тетрагидрофуране, диоксане, толуоле или бензоле, при температуре от 0°C до температуры кипения реакционной смеси с обратным холодильником, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры, с последующей циклизацией в кислотных условиях (например, с использованием pTSH, MSOH, HCl_g , газообразного бромоводорода (HBr_g) или концентрированной H_2SO_4). Циклизацию можно выполнять в таком растворителе, как C_1-C_5 спирт, толуол, ксилол, бензол, диоксан или тетрагидрофуран. Эту реакцию можно осуществлять в интервале температур от комнатной до 140°C . Температура реакции предпочтительно находится в интервале от 50°C до температуры кипения с обратным холодильником.

Соединения формулы III, в которой G является $-O(C_1-C_2$ алкилом) или $-OCF_3$, можно получить путем взаимодействия соединений формулы III, в которой G является кислородом, а R_6 - водородом, с соединением формулы $GOSO_2CF_3$ в присутствии основания, такого как три(C_1-C_4 алкил)амин, или с бистриметилсилиламидом лития в гексаметилфосфорамиде или N,N-диметилформамиде, с последующим прекращением реакции холодным соединением формулы $GOSO_2OG$ или G-X, где X является бромом, хлором или SO_3CF_3 .

Соединения формулы IV, в которой D является хлором, а ZR_5-NHR_5 , можно получить из соединений формулы V:

(Формула V)

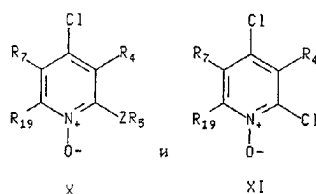


в которой A и R_4 имеют значения, указанные для формулы I, а R_{19} имеет приведенные выше значения, путем взаимодействия с R_5NH_2 . Эту реакцию осуществляют в тетрагидрофуране или диметилсульфоксиде при температуре от 0°C до 150°C , предпочтительно от 50°C до 130°C . Соединения формулы IV, в которой D является хлором, а Z - O, S, CHR_{21} , где R_{21} является электронодефицитной группой, такой как циано, $C(=O)R$, COOR, в которой R - C_1-C_4 алкил, бензоил или аллил, или SO_n -фенил, где n = 0, 1 или 2, можно получить путем взаимодействия соединений формулы V с соединениями R_5OH , R_5SH , R_5NH_2 или R_5CHR_{21} . Эта реакция протекает в присутствии основания, способного депротонировать R_5ZH , такое как гидрид натрия, гидрид калия, карбонат калия, бис(триметилсилил)амид лития или натрия, диалкиламин лития или натрия, (C_1-C_4 алкоксид) натрия или калия или н-бутиллитий, с использованием других металлорганических галогенидов, таких как бромид, иодид или хлорид меди (I), оксид меди (II), оксид меди (I), металлическая медь и хлорид триалкилолова. Примерами приемлемых растворителей являются тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, ацетонитрил, метилхлорид, 1-метил-2-пирролидинон, пиридин, хинолин, N,N-диалкилацетамиды, 2,4,6-триметилпиридин, N,N-диалкилформамиды, например N,N-диметилформамид, гексаметилфосфорамида и толуол. Температура реакции может находиться в интервале от 0°C до 180°C , предпочтительно от 0°C до 150°C .

Соединения формулы IV, в которой A является CR_7 , D - хлором, а Z - O, S, CHR_{21} , можно получить путем восстановления рассматриваемых ниже соединений формулы X, в которых R_7 и Z имеют указанные выше значения.

значения, с помощью такого восстановителя, как треххлористый фосфор, в приемлемом растворителе, например метиленхлориде или хлороформе, при температуре от 0°C до 100°C, предпочтительно от комнатной температуры до температуры кипения растворителя с обратным холодильником.

(Формулы X и XI)



Соединения формулы X можно получить из соединений приведенной выше формулы XI, в которой R₄ имеет значения, указанные для формулы I, и R₁₉ имеет приведенные выше значения (то есть метил или этил), путем взаимодействия с соединением формулы: R₅OH, R₅SH или R₅CHR₂₁. Эта реакция протекает в присутствии основания, которое способно де-протонировать R₅ZH, например, гидроксида натрия, гидроксида калия, бис(три-метилсилил)амида лития, натрия или калия, диалкиламида лития, натрия или калия, C₁-C₄ алкоксида натрия или калия или н-бутиллития. Приемлемыми растворителями являются тетрагидрофуран, диоксан, диметил-сульфоксид, 1-метил-2-пирролидинон, пиридин, N,N-ди-(C₁-C₄ алкил)-ацетамиды, ацетамид, N,N-(C₁-C₄ алкил)формамиды, ацетонитрил, метиленхлорид, толуол и ксилол. Температура реакции может находиться в интервале от -78°C до 150°C, предпочтительно от -40°C до 150°C.

Соединения формулы XI можно получить путем взаимодействия соединений формулы V, в которой A представляет собой -CR₇, а R₄ и R₁₉ имеют указанные выше значения, с таким оксидантом, как метахлорпер-бензойная кислота, перуксусная кислота и пертрифторуксусная кислота, в растворителе, которым может быть метиленхлорид, хлороформ, уксусная кислота, диметилформамид, метанол или смесь нескольких указанных выше растворителей, при температуре от 0°C до 100°C, предпочтительно от комнатной температуры до 60°C.

Если R₄ является электроноакцепторной группой, такой как NO₂, -COO(C₁-C₄ алкил), -COOH, CN или -CO(C₁-C₄)алкил, можно изменить порядок реакций сочетания, с помощью которых группы B и ZR₅ вводятся в процесс синтеза соединений формулы I. Группу B можно ввести до стадии сочетания ZR₅ с использованием методов, которые аналогичны рассмотренным выше. Например, соединения формулы I, в которой R₄ является электронодефицитной группой, можно получить путем взаимодействия соединения формулы XII с соединением формулы HZR₅. Соединения формулы XII можно получить путем взаимодействия соединения формулы V, в которой A является CR₇, а R₁₉ и R₄ имеют указанные выше значения, с соединением формулы B'H в присутствии основания.

Соединения формулы IV, в которой D является хлором, а Z - N(C₁-C₄ алкилом), можно получить путем взаимодействия соответствующих соединений, в которых Z означает NH, с основанием при температуре от -78°C до 100°C, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры, с последующим прекращением реакции холодным C₁-C₄ алкилиодидом или бромидом. Приемлемыми основаниями являются, например, гидрид натрия, бис(триметилсилил)амид лития или натрия, диалкиламид лития или натрия и н-бутиллитий. Подходящие растворители включают, в частности, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, толуол, бензол или метиленхлорид.

Соединения формулы IV, в которой D представляет собой хлор, гид-рокси или OP, где P является обычной защитной группой для гидроксила, а Z - -CR₁₃R₁₄, можно получить путем алкилирования с использованием содержащего R₁₃ алкилирующего агента, такого как R₁₃I, соединений формулы IV, в которой Z является -CHR₂₁, в присутствии основания, которое способно депротонировать группу Z, как указывалось выше, с последующим прекращением реакции содержащим R₁₄ алкилирующим агентом, таким как R₁₄I. В результате нагрева соединений формулы IV, в которой D представляет собой хлор или водород, а Z - -CH(CN), в 85% фосфорной кислоте при температуре кипения с обратным холодильником образуются соответствующие соединения формулы IV, в которой D - гидроксид, а Z -CH₂. Путем депротонирования соединений формулы IV, в которой Z является CH₂, с помощью такого же основания, которое использовалось для депротонирования R₅ZH, с последующим прекращением реакции приемлемым электрофилом, таким как (C₁-C₆ алкил)иодид, иод, бром, ацетил-хлорид, формальдегид, ацетон, паратолил-N-фтор-N-(C₁-C₆ алкил)суль-фонамид, нитробензол, C₁-C₆ алкилнитрит, этиленоксид или дигалоген-этан, можно получить соответствующие соединения формулы IV, в которой Z - -CHR₁₃, -CH(OH), циклопропил или -C(NOH). Дальнейшее алкилирование соединений, в которых Z является -CHR₁₃, например, так, как описывалось выше, с помощью алкилирующего агента формулы R₁₄I, приводит к образованию соответствующих соединений, в которых Z представляет собой -C(R₁₃R₁₄).

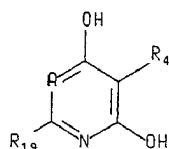
-C(R₅)NOH или -CH(OH)R₅ можно превратить в C(O)R₅ с помощью известных методов. Путем гидрогенизации или восстановления соединений, в которых Z является -C=NOH, можно получить соединения, в которых Z представляет собой -CHNH₂. В процессе получения некоторых промежуточных соединений может потребоваться ввод или удаление защитной группы с целью достижения реакционной избирательности путем применения стандартных процедур органической химии.

Соединения формулы V, в которой A является N (далее определяются как соединения формулы VB) или CR₇ (то есть соединения формулы VA), а R₄ и R₁₉ имеют значения, указанные для формулы I, можно получить путем взаимодействия соответствующих соединений формулы VIB и VIA с 1 эквивалентом или избытком POCl₃

при температуре от комнатной до 180°C, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником, с растворителем или без него. Соединения формулы VIA можно получить с помощью методов, аналогичных тем, которые описаны в литературе и хорошо известны специалистам в этой области. (См. *Helv Chimica Acta.*, 25, стр.1306-1313 (1942)).

Соединения формулы VIB можно получить путем взаимодействия 1 эквивалента хлористоводородной соли $R_{19}C(=NH)(NH_2)$, 1 эквивалента $R_4CH(COO-(C_1-C_2 \text{ алкила}))_2$ и 2 эквивалентов такого основания, как ал-коксид натрия, например метоксид натрия, в смеси спирта (например, метанола) и ацетона при температуре от 50°C до 200°C, предпочтительно при температуре кипения с обратным холодильником.

(Формула VIA, VIB)



VIA, A = CR₇

VIB, A = N

Если соединения по настоящему изобретению содержат один или несколько хиральных центров, то в объем этого изобретения входят рацемические смеси, а также отдельные энантиомеры и диастереомеры таких соединений и их смеси.

Соли присоединения кислоты соединений формулы I, II и III (активные соединения по настоящему изобретению) можно получить обычным образом путем обработки раствора или суспензии соответствующего свободного основания одним химическим эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Для выделения солей можно использовать обычные методы концентрирования или кристаллизации. Примерами приемлемых кислот являются уксусная, молочная, янтарная, малеиновая, винная, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, бензойная, коричная, фумаровая, серная, фосфорная, хлористоводородная, бромистоводородная, иодистоводородная, сульфамиловая, сульфоновые кислоты, такие как метансульфонокислота, бензолсульфонокислота, паратолуоласульфокислота и другие подобные кислоты.

Активные соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями в виде одной или нескольких доз. Приемлемыми фармацевтическими носителями являются инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Фармацевтические композиции, полученные путем соединения новых соединений формул I, II и III с фармацевтически приемлемыми носителями, можно вводить в виде различных дозированных форм, таких как таблетки, порошки, лепешки, сиропы, растворы для инъекций и подобные формы. Эти фармацевтические композиции могут, при желании, содержать дополнительные ингредиенты, в частности ароматизаторы, связующие вещества, наполнители и другие. Так, в случае перорального введения таблетки, содержащие различные наполнители, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, могут также включать различные дезинтегранты, например, крахмал, метилцеллюлозу, альгановую кислоту и определенные комплексные силикаты вместе со связующими веществами, такими как поли-винилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, в процессе таблетирования часто используются смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа можно также использовать в качестве наполнителей для мягких и жестких желатиновых капсул. Веществами, предпочтительно используемыми для этой цели, являются лактоза или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если для перорального введения используются водные суспензии или эликсиры, основной активный ингредиент может быть смешан с различными подслащивающими или ароматизирующими веществами, красителями или пигментами и, при желании, эмульгирующими или суспендирующими агентами, используемыми вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их сочетания.

В случае парентерального введения можно использовать растворы, содержащие активное соединение по этому изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в кунжутном или арахисовом масле, водном растворе пропиленгликоля или в стерильном водном растворе. Такие водные растворы должны, при необходимости, содержать приемлемый буферный раствор и жидкий изотонический разбавитель с достаточным содержанием соли или глюкозы. Такие водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и интраперитонеального введения. Стерильные водные среды можно легко получить с помощью стандартных методов, применяемых в этой области.

Эффективные дозы соединений формул I, II или III и их солей зависят от предполагаемого способа введения и таких факторов, как возраст и вес больного, и хорошо известны любому терапевту. Величина дозы зависит также от заболевания, подлежащего лечению. Например, суточная доза для лечения болезней, вызванных стрессом, воспалительных заболеваний, болезни Альцгеймера, заболеваний желудочно-кишечного тракта,

анорексии на нервной почве, стресса при кровотечениях и симптомов выведения из организма наркотических средств и алкоголя, обычно составляет от 0,1 до 50мг/кг веса тела больного.

Методы, которые можно использовать для определения антагонистической активности соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей в отношении кортикотропин-рилизинг фактора, описываются в журналах *Endocrinology*, 116, 1653-1659 (1985) и *Peptides*, 10, 179-188 (1985). Связывающая активность соединений формул I, II и III, выражаемая в виде значений IC₅₀, обычно составляет от 0,5 на-омоля до 10 микромолей.

Настоящее изобретение иллюстрируется нижеследующими примерами. Однако вполне понятно, что данное изобретение не ограничивается этими примерами. Температуры плавления не скорректированы. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) и спектры C¹³ ядерного магнитного резонанса (C¹³ ЯМР) измеряли для растворов в дейтеро-хлороформе (CDCl₃), при этом положения пиков выражены в частях на миллион нисходящего потока из тетраметилсилана (TMS). Формы пиков обозначены следующим образом: с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет.

В этих примерах используются следующие аббревиатуры: Ph = фенил; iPr = изопропил; HRMS = масс-спектр с высоким разрешением.

Пример 1

А. Бутил-(6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)этиламин

Смесь 2,5-диметил-4,6-дихлорпиримидина (0,999г, 5,64ммоль) в 5мл ацетонитрила обрабатывали триэтиламино (0,571г, 5,65ммоль) и N-бутилэтиламино (0,570г, 5,65ммоль) и в течение ночи нагревали с обратным холодильником. Эту смесь охлаждали, разбавляли водой и разбавленным хлороводородом, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой нейтрализовали насыщенным раствором карбоната калия, промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 0,877г (64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,90 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,22-1,36 (м, 2H), 1,5-1,6 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,25-3,48 (м, 4H) частей на миллион.

В. N-Бутил-N-2,5-диметил-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,6-диамин

Смесь бутил-(6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)этиламина (398мг, 1,65ммоль), 2,4,6-триметиланилина (4,04г, 30ммоль) и диизопропил-этиламина (200мг, 1,55ммоль) нагревали в течение ночи при температуре от 210°C до 230°C. Эту смесь резко охлаждали водой, разбавляли хлороводородом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой нейтрализовали насыщенным раствором карбоната калия, промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием темного масла. Это масло перегоняли, что позволило получить 579мг темного масла, которое затем очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси гексана и хлороформа с соотношением 1:1, в результате чего было получено 327мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,92 (т, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,2-1,4 (м, 2H), 1,45-1,60 (м, 2H), 1,85 (с, 3H), 2,16 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,2-3,4 (м, 4H), 5,8 (широкий синглет, 1H), 6,90 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 2

А. Бутил-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)этиламин

Смесь 2-метил-4,6-дихлорпиримидина (1,63г, 10ммоль) в 5мл ацетонитрила обрабатывали N-бутилэтиламино (2,000г, 20ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 0,5 часа. Эту смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 2,271г (100% О указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,93 (т, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,22-1,36 (м, 2H), 1,45-1,6 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), (с, 3H), 3,25-3,60 (м, 4H), 6,15 (с, 1H) частей на миллион.

В. N-Бутил-N-этил-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамин

Смесь бутил-(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)этиламина (1,006г, 4,42ммоль) и 2,4,6-триметиланилина (3мл) нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 2,862 коричневого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 981мг (68%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,80 (т, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 1,3-1,5 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,2 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 4,66 (с, 1H), 6,90 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 3

А. Бутил-(6-хлор-2-метил-5-этилпиримидин-4-ил)этиламин

Смесь 2-метил-5-этил-4,6-дихлорпиримидина (1,009г, 5,28ммоль) в 5мл ацетонитрила обрабатывали триэтиламино (0,571г, 5,65ммоль) и N-бутилэтиламино (0,540г, 5,31ммоль), а затем нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Эту смесь разбавляли водой и разбавленным хлороводородом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой нейтрализовали насыщенным раствором карбоната калия, промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 1,193г желтого масла, которое очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 1,157г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,90 (т, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,18 (т, 3H), 1,1-1,33 (м, 2H), 1,4-1,6 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,62 (к, 2H), 3,25-3,48 (м, 4H) частей на миллион.

В. N-Бутил-N-этил-2-метил-5-этил-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,6-диамин

Смесь бутил-(6-хлор-2-метил-5-этилпиримидин-4-ил)этиламина (200мг, 0,78ммоль) и 2,4,6-триметиланилина (0,963г, 7,1ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором карбоната калия и рассолом, сушили и концентрировали с образованием темного масла. Это масло перегоняли, в результате чего было получено 579мг темного масла, которое затем очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,93 (т, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,1-1,4 (м, 4H), 1,45-1,60 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,2-3,4 (м, 4H), 6,90 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 4

2-Метил-5-нитро-N,N'-бис-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамин

Смесь 2-метил-5-нитро-4,6-дихлорпиримидина (0,513г, 2,47ммоль) в 6мл ацетонитрила обрабатывали 2,4,6-триметиланилином (0,333г, 2,46ммоль) и триэтиламином (1мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 0,622г ярко-желтого твердого вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить (6-хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)амин и указанное в заголовке соединение.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) для 6-(хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)амин: δ 2,16 (с, 6H), 2,33 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 6,95 (с, 2H), 8,79 (с, 1H) частей на миллион.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) для 2-метил-5-нитро-N,N'-бис-(2,4,6-три-метилфенил)пиримидин-4,6-диамина: δ 2,11 (с, 3H), 2,22 (с, 12H), 2,33 (с, 3H), 6,96 (с, 4H), 10,44 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 5

N-Бутил-N-этил-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,6-диамин

Смесь 6-(хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметил-фенил)амин (838мг, 2,10ммоль) и N-метил-н-бутиламина (555мг, 5,48ммоль) в 15мл ацетонитрила нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этил-ацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 0,837г желтого масла. Твердое вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси гексана и хлороформа с соотношением 1:1, в результате чего было получено 753мг указанного в заголовке соединения в виде жетого масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,95 (т, 3H), 1,26 (т, 3H), 1,2-1,4 (м, 2H), 1,55-1,75 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,4-3,6 (м, 4H), 6,93 (с, 2H), 9,43 (с, 1H) частей на миллион.

Пример 6

Следующие соединения были получены в соответствии со способом по примерам 3 или 5 при использовании в качестве исходных веществ соответствующего амина и (6-хлор-2-метил-5-замещенный-пиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)амин.

N-Пропил-N-этил-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,6-диамин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,93 (т, 3H), 1,26 (т, 3H), 1,6-1,8 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,4-3,55 (м, 4H), 6,93 (с, 2H), 9,41 (с, 1H) частей на миллион.

N-Бутил-5-этил-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,98 (т, 3H), 1,12 (т, 3H), 1,3-1,5 (м, 2H), 1,5-1,7 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,4-3,5 (м, 2H), 4,30 (широкий синглет, 1H), 5,65(ш.с.1H), 6,91 (с,2H) ч.млн.

5,N-Диэтил-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, 3H), 1,25 (т, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,4-3,6 (м, 2H), 4,35 (широкий синглет, 1H), 6,90 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 7

N-Бутил-N-этил-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5,6-триамин

Смесь N-бутил-N-этил-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,6-диамина (242мг, 0,65ммоль) и оксида платины (35мг) в 50мл этанола гидрогенизировали при давлении 2,8ат в течение 24 часов. Эту смесь фильтровали через целит и концентрировали до сухого состояния с образованием 217мг желтого масла. Масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 135мг (61%) указанного в заголовке соединения.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,91 (т, 3H), 1,09 (т, 3H), 1,2-1,4 (м, 2H), 1,4-1,6 (м, 2H), 2,18 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,0 (широкий синглет, 2H), 3,1-3,3 (м, 4H), 5,89 (с, 1H), 6,92 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 8

Следующие соединения были получены в соответствии со способом по примеру 7 путем гидрогенизации соответствующих 5-нитропроизводных.

N-Пропил-N-этил-2-метил-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5,6-триамин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,89 (т, 3H), 1,09 (т, 3H), 1,45-1,60 (м, 2H), 2,18 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,80 (широкий синглет, 2H), 3,1-3,30 (м, 4H), 5,95 (широкий синглет, 1H), 6,92 (с, 2H) частей на миллион.

2-Метил-N,N'-бис-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5,6-триамин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,04 (широкий синглет, 2H), 2,21 (с, 12H), 2,22 (с, 3H), 2,30 (с, 6H), 6,30 (с, 2H), 6,92 (с, 4H) частей на миллион.

Пример 9

6-(Этилпропиламино)-2-метил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидро-пурин-8-он

Смесь N-пропил-N-этил-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,5,6-триамина (120мг, 0,35ммоль) и триэтиламина (87мг, 0,86ммоль) в 5мл сухого тетрагидрофурана обрабатывали трифосгеном (41мг, 0,14ммоль) при температуре 0°C. После практически мгновенного образования осадка реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Вслед за перемешиванием в течение 30 минут эту смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с образованием 125мг (100%) указанного в заголовке соединения зеленоватого цвета.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,90 (т, 3H), 1,21 (т, 3H), 1,65 (м, 2H), 2,10 (с, 6H), 2,34 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,48 (двойной дублет, 2H), 3,58 (к, 2H), 6,99 (с, 2H), 9,63 (с, 1H) частей на миллион.

Пример 10

6-(Этилпропиламино)-2,7-диметил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидропурин-8-он

Смесь соединения, указанного в заголовке примера 9 (54мг, 0,15ммоль), в 3мл сухого тетрагидрофурана обрабатывали гидридом натрия (9мг, 0,23ммоль, 60% суспензия в масле) при комнатной температуре, после чего в эту смесь добавляли 0,02мл метилиодида и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 60мг коричневого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента, что позволило получить 56мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое кристаллизовалось после выстаивания.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,92 (т, 3H), 1,17 (т, 3H), 1,63 (м, 2H), 2,06 (с, 6H), 2,33 ((с, 3H), 2,46 (с, 3H), 3,32 (двойной дублет, 2H), 3,40 (к, 2H), 3,63 (с, 3H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 11

Следующие соединения были получены в соответствии со способом по примеру 10 путем взаимодействия соединения, указанного в заголовке примера 9, с соответствующим алкилиодидом.

7-Этил-6-(этилпропиламино)-2-метил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидропурин-8-он

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,92 (т, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,23 (м, 3H), 1,58 (м, 2H), 2,04 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,32(дв. дублет, 2H), 3,36 (к, 2H), 4,08 (к, 2H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

6-(Этилпропиламино)-2-метил-7-пропил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидропурин-8-он

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, 3H), 0,90 (т, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,5-12,8 (м, 4H), 2,05 (с, 6H), 2,33 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,32 (двойной дублет, 2H), 3,38 (к, 2H), 4,01 (к, 2H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 12

Сложный этиловый эфир [4-хлор-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенил-амино)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты

Смесь сложного этилового эфира (2-метил-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)уксусной кислоты (1,470г, 5,9ммоль) и 2,4,6-триметиланилина (2,56мл, 17,7ммоль) в 15мл диметилсульфоксида нагревали в течение ночи при температуре 120°C и 5 часов при температуре 138°C. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием коричневого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 1,070г (52%) указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,30 (т, 3H), 2,14 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 4,23 (к, 2H), 7,00 (с, 2H), 7,02 (с, 1H) частей на миллион.

Пример 13

A. 4-Хлор-2-метил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Смесь соединения, указанного в заголовке примера 12 (960мг, 2,76ммоль) и паратолуолсульфокислоты (105мг, 0,55ммоль) в 10мл толуола в течение 8 часов нагревали с обратным холодильником в конденсационном горшке Дина-Старка. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 800мг коричневой массы, которую очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 348мг (42%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,06 (с, 6H), 2,34 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 7,02 (с, 2H) частей на миллион.

B.

4-(1-Гидроксиметилпропиламино)-2-метил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Смесь соединения, полученного в соответствии с пунктом A (168мг, 0,557ммоль), и (S)-2-аминобутанола (0,27мл, 2,78ммоль) в 5мл диметилсульфоксида нагревали в течение 5 часов при температуре 145°C. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, после чего перекристаллизовывали простым диэтиловым эфиром, в результате чего было получено 166мг указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,25 (т, 6H), 1,5-1,8 (м, 2H), 2,07 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 3,4-3,9 (м, 2H), 4,0 (м, 1H), 4,8 (д, 1H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 14

4-Диэтиламино-2-метил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 13В при использовании диэтиламина вместо (S)-2-аминобутанола.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,02 (т, 3H), 2,08 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,55 (к, 4H), 3,85 (с, 2H), 6,95 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 15

А. 4-Хлор-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он и 4-хлор-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Смесь 4-хлор-2-метил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (93мг, 0,31ммоль) и гидроксида натрия (14мг, 0,34ммоль, 60% в масле) в тетрагидрофуране перемешивали в течение 5 минут, после чего обрабатывали избытком метилиодида и перемешивали еще 1 час. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 32мг 4-хлор-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она и 64мг 4-хлор-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) (4-хлор-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он) δ 1,61 (с, 6H), 2,03 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) (4-хлор-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он) δ 1,65 (д, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 3,72 (к, 1H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

В.

4-(1-Гидроксиметилпропиламино)-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 13В при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она и (S)-2-аминобутанола в диметилсульф-оксиде при температуре 140°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,02 (т, 3H), 1,53 (с, 6H), 1,5-1,8 (м, 2H), 2,04 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,6-3,9 (м, 2H), 4,0 (м, 1H), 4,5 (д, 1H), 5,25 (широкий синглет, 1H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 16

5-Гидрокси-4-(1-гидроксиметилпропиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 13В при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-она и (S)-2-аминобутанола в диметилсульф-оксиде при температуре 140°C. Было получено два диастереоизомера. Ниже приведены спектры для каждого из них.

Первый изомер: спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,03 (т, 3H), 1,55-1,75 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,55-3,85 (м, 2H), 4,0 (м, 1H), 5,1 (д, 1H), 5,3 (широкий синглет, 1H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

Второй изомер: спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,03 (т, 3H), 1,55-1,75 (м, 2H), 1,73 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,58 (двойной дублет, 1H), 3,77 (двойной дублет, 1H), 4,1 (м, 1H), 5,03 (д, 1H), 7,00 (с, 2H) частей на миллион.

Пример 17

5-Метокси-4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

5-Гидрокси-4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он получали в соответствии со способом по примеру 16, используя в качестве исходных веществ 4-хлор-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он и N-бутилэтиламин в диметилсульф-оксиде при температуре 140°C. Указанное в заголовке соединение было получено в результате метилирования 5-гидрокси-4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он а гидридом натрия и метилиодидом в соответствии со способом по примеру 10.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,97 (д, 2H), 3,5-4,0 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,6-1,8 (м, 2H), 1,3-1,5 (м, 2H), 1,24 (т, 3H), 0,99 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 18

4-(Бутилэтиламино)-2-метил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 13(В) при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2-метил-7-(2,4,6-триметилфениламино)-5,7-дигидропирроло-[2,3-d]пиримидин-6-она и N-бутилэтиламина в диметилсульф-оксиде, в результате взаимодействия которых в течение 2,5 часов при температуре 135°C образовалось масло.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,00 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,62 (к, 2H), 3,53 (т, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,55-1,70 (м, 2H), 1,35-1,50 (м, 2H), 1,25 (т, 3H), 1,00 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 19

4-(Бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

Раствор 4-(бутилэтиламино)-2-метил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (285мг, 0,78ммоль) в 5мл сухого тетрагидрофурана обрабатывали бис(триметилсилил)амидом лития (1,05ммоль) при температуре -78°C и перемешивали в течение 5 минут и резко охлаждали метилиодидом (0,054мл, 0,858ммоль) при той же температуре. После перемешивания в течение 10 минут эту смесь нагревали до 0°C и 20 минут перемешивали при этой температуре. Смесь резко охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием массы пурпурного цвета. Эту массу очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (120мг) в виде пурпурного стекла, 4-(бутилэтиламино)-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидро-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (35 мг) в виде пурпурного стекла и 98 мг смеси двух компонентов также в виде пурпурного стекла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) (4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он) δ 6,96 (с, 2H), 3,7-3,9 (м, 2H), 3,51 (к, 1H), 3,15-3,4 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,53 (д, 3H), 1,5-1,65 (м, 2H), 1,3-1,4 (м, 2H), 1,17 (т, 3H), 0,95 (т, 3H) частей на миллион.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) (4-(бутилэтиламино)-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-он) δ 6,98 (с, 2H), 3,45 (к, 2H), 3,34 (т, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,55-1,7 (м, 2H), 1,3-1,45 (м, 2H), 1,23 (т, 3H), 0,99 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 20

Бутил-[2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-6,7-дигадро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-этиламин

Раствор

4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигадропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (111мг, 0,292ммоль) в сухом тетрагидрофуране обрабатывали алюмогидридом лития при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. В результате выполнения обычной процедуры было получено 97 мг неочищенного вещества в виде масла. Это масло очищали в хроматроне с использованием в качестве элюента 10% раствора этилацетата в гексане, что позволило получить бутил-[2,5-диметил-7-(2,4,6-три-метилфенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]этиламин в виде прозрачного бледно-желтого масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,91 (д, 2H), 3,7-3,9 (м, 2H), 3,2-3,4 (м, 4H), 2,5 (к, 1H), 2,28 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,5-1,7 (м, 2H), 1,3-1,5 (м, 5H), 1,17 (т, 3H), 0,97 (т, 3H) частей на миллион.

Масс-спектр с высоким разрешением ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4$): высчитано 366,2776, обнаружено 366,27622.

Пример 21

4-(Бутилэтиламино)-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ол

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 20 при использовании в качестве исходного вещества 4-(бутил-этиламино)-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-ди-гидропирроло-[2,3-d]пиримидин-6-он); полученный продукт представлял собой бледно-желтое твердое вещество, температура плавления $142-145^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,95 (д, 2H), 4,90 (с, 1H), 3,1-3,4 (м, 4H), 2,4 (широкий синглет, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,25-1,60 (м, 4H), 1,11 (т, 3H), 0,93 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 22

Бутилэтил-[6-метокси-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-амин

К раствору

4-(бутилэтиламино)-2,5,5-триметил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ола (20мг, 0,05ммоль) в 1мл сухого тетрагидрофурана добавляли при комнатной температуре сначала гидрид натрия (60% суспензия в масле, 4мг, 0,1ммоль), а затем метилиодид (0,3мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов эту смесь резко охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 26мг неочищенного вещества. После очистки посредством хроматографии на колонке из силикагеля с использованием 10% раствора этилацетата в гексане было получено 19мг бесцветного масла, которое представляло собой указанное в заголовке соединение.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,92 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,48 (с, 1H),*. 3,11 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,4-1,52 (м, 2H), 1,2-1,4 (м, 2H), 1,10 (т, 3H), 0,90 (т, 3H) частей на миллион.

*3,1-3,3 (M, 4H),

Пример 23

4-(Бутилэтиламино)-2-метил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло-[2,3-d]пиримидин-5,6-дион

Раствор 4-(бутилэтиламино)-2-метил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она (76мг, 0,207ммоль), POCl_3 (0,039мл, 0,415ммоль), триэтиламина (0,059мл) и диметиламина (1мл) в 2мл ацетонитрила нагревали в обратном холодильнике в течение 1 часа. Полученную смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием коричневой массы (105мг). После выполнения хроматографии на колонках из силикагеля отделяли указанное в заголовке соединение в виде желтого стекла (10мг).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,00 (с, 2H), 3,95-4,15 (м, 2H), 3,65-3,85 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,55-1,75 (м, 2H), 1,35-1,55 (м, 2H), 1,25 (т, 3H), 1,00 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 24

Н-Бутил-N-этил-2,5-N'-триметил-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,6-диамин

Смесь (6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-метил-(2,4,6-триметил-фенил)амин и N-бутилэтиламина (0,3мл) в 1мл диметилсульфоксида нагревали в масляной бане при температуре 160°C в течение 15 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего было получено неочищенное вещество. После очистки посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента было получено указанное в заголовке соединение в виде масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,83 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,12 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,01 (с, 6H), 1,35-1,42 (м, 2H), 1,1-1,25 (м, 2H), 1,00 (т, 3H), 0,90 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 25

[2,5-Диметил-6-(тетрагидрофуран-3-илокси)-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметилфенил)амин

Смесь 3-гидрокситетрагидрофурана (0,5мл) и щелоча натрия (60% суспензия в масле, 53мг, 1,33ммоль) в сухом тетрагидрофуране перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и добавляли (6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)амин (107мг, 0,388ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием желтого масла. Масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 20% раствора этилацетата в гексане, что позволило получить 48мг указанного в заголовке соединения в виде кристаллов белого цвета с желтоватым оттенком, температура плавления 126-128°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,89 (с, 2H), 5,60 (широкий синглет, 2H), 3,8-4,0 (м, 4H), 2,27 (с, 6H), 2,13 (с, 6H), 2,1-2,25 (м, 2H), 1,93 (с, 3H) частей на миллион.

Пример 26

2-(S)-[2,5-Диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)-пиримидин-4-ил-амино]-бутан-ол

Смесь 4-хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидина (30мг) и 2-(S)-амино-1-бутанола (0,5мл) в 0,5мл диметилсульфоксида нагревали при температуре 130°C в течение 4 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием неочищенного вещества. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 24 мг указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов.

Масс-спектр с высоким разрешением ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$): высчитано 329,2103, обнаружено 329,21249.

Инфракрасный спектр (KBr): 3400, 2940, 1580 cm^{-1} .

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,841 (с, 2H), 5,72 (широкий синглет, 1H), 4,45 (д, 1H), 3,82-3,96 (м, 1H), 3,72-3,9 (м, 1H), 3,5-3,6 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,02 (с, 6H), 1,4-1,7 (м, 2H), 1,03 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 27

4-(1-Этилпропокси)-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)-пиримидин

Смесь 3-пентанола (0,3мл) и гидрида натрия (60% суспензия в масле, 32мг, 0,81ммоль) в диметилсульфоксиде перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и добавляли 4-хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин (150мг, 0,54ммоль). Полученную смесь нагревали при температуре 150°C в течение 5 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием твердого вещества бежевого цвета. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 20% раствора хлороформа в гексане, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде белых кристаллов, температура плавления 93,5-95,5°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 5,11 (т, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,03 (с, 6H), 1,68 (т, 4H), 0,92 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 28

Сложный

этиловый

эфир

[[6-(Бутил-N-этиламино)-2-метил-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметилфенил)амино]уксусной кислоты

Смесь сложного этилового эфира [(6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)амино]уксусной кислоты (85мг, 0,244ммоль) и N-бутилэтиламина (0,17 мл, 1,1 ммоль) в 4 мл диметилсульфоксида нагревали при температуре 135°C в течение 15 часов, после чего добавляли 1мл N-бутилэтиламина и нагревали реакционную смесь при той же температуре еще 15 часов (тонкослойная хроматография показала отсутствие исходного вещества). Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этил-ацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием 123мг светло-желтого масла. Это масло очищали

посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 5% раствора этилацетата в гексане, что позволило получить 92мг (91%) указанного в заголовке соединения в виде белого стекла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,94 (с, 2H), 4,69 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,22 (к, 2H), 3,35 (к, 2H), 3,15 (т, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 6H), 1,3-1,5 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 1,1-1,3 (м, 2H), 1,01 (т, 3H), 0,80 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 29

4-(1-Этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфеноксипиридин

К раствору 3-пентанола (0,2мл, 0,5205моля) в диметилсульфоксиде (1мл) порциями добавляли 60% суспензию гидрида натрия в масле (30мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут добавляли раствор 4-хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфеноксипиридина (98мг) в 0,5мл сухого тетрагидрофурана и полученную смесь нагревали при температуре 130°C в течение 5 часов. Затем ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием желтого твердого вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 20% раствора хлороформа в гексане, что позволило получить 7мг указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов, температура плавления 72,5-74°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,84 (с, 2H), 6,26 (с, 1H), 4,16 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 6H), 2,04 (с, 6H), 1,69 (м, 4H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Мезилатную соль 4-(1-этилпропокси)-3,5-диметил-2-(2,4,6-триметил-феноксипиридина получали путем добавления 1 эквивалента метансульфокислоты в этилацетате. Белые кристаллы выкристаллизовывали из этил-ацетата. Температура плавления 117-119°C.

Пример 30

[6-(Бутилэтиламино)-2,5-диметилпиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)ацетонитрил

К раствору мезитилацетонитрила (66мг, 0,41ммоль) в 1мл диметилсульфоксида добавляли NaN (60% суспензия в масле, 20мг, 0,50ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляли бутил-(6-хлор-2,5-диметюширимидин-4-ил)этиламин (100мг, 0,414ммоль) и полученную смесь нагревали при температуре 130°C в течение 15 часов. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием 160мг коричневого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 5% раствора этилацетата в гексане, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,83 (с, 2H), 5,49 (с, ^1H), 3,2-3,4 (м, 2H), 3,0-3,2 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,21 (с, 6H), 1,66 (с, 3H), 1,35-1,50 (м, 2H), 1,1-1,3 (м, 2H), 1,05 (т, 3H), 0,84 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 31

2-[6-(1-Этилпропокси)-2,5-диметилпиримидин-4-ил]-2-(2,4,6-три-метилфенил)пропионитрил

К раствору 3-пентанола (140мг, 1,59ммоль) в 2мл сухого тетрагидрофурана добавляли гидрид натрия (60% суспензия в масле, 38мг) и перемешивали эту смесь при комнатной температуре в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли 2-(6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-2-(2,4,6-триметилфенил)пропионитрил (100мг, 0,319ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием коричневого масла (170мг). Остаток очищали в хроматроне с использованием в качестве элюента 20% раствора этилацетата в гексане, в результате чего была получена смесь двух изомеров в виде стекловидной массы желтого цвета, каждый из которых имел значение M^+ , равное 365, на основании данных газовой хроматографии и масс-спектрометрии.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,8 и 6,76 (с, 2H), 4,08 и 3,96 (м, ^1H), 3,25 и 3,22 (с, 3H), 2,36 и 2,30 (с, 3H), 2,21, 2,20 и 2,06 (с, всего 9H), 1,5-1,7 (м, 4H), 1,04 (с, 3H), 0,96 и 0,90 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 32

4-(1-Этилпропокси)-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилбензил)пиримидин

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 32 при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилбензил)пиримидина и 3-пентанола. Белые кристаллы, температура плавления 82-84°C

Соединения, указанные в заголовках примеров 33-39, были получены в соответствии со способом по примеру 27 при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2-метил-5-замещенного-6-замещенного-феноксипиримидина и 3-пентанола.

Пример 33

4-(2,4-Диметилфеноксипиридин)-6-(1-этилпропокси)-2,5-диметилпиримидин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,8-7,0 (м, 3H), 5,13 (м, ^1H), 2,30 (с, 6H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,68 (м, 4H), 0,92 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 34

4-(2,6-Диметилфеноксипиридин)-6-(1-этилпропокси)-2,5-диметилпиримидин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (м, 3H), 5,12 (м, ^1H), 2,25 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,66 (м, 4H), 0,92 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 35

4-(1-Этилпропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-5-карбонитрил
Температура плавления 128-130°C.

5 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,8 (с, 2H), 5,18 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (с, 6H), 1,4-1,58 (м, 4H), 0,90 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 36

6-трет-Бутил-4-(1-этилпропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фенокси)пиримидин

10 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 5,25 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (с, 6H), 1,65-1,80 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 0,90 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 37

4-(1-Этилпропокси)-5-изопропил-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фенокси)пиримидин

15 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 5,17 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,03 (с, 6H), 1,69 (м, 4H), 1,33 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 0,92 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 38

5-Бром-4-(1-этилпропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)-пиримидин

20 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,86 (с, 2H), 5,16 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,65-1,80 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 39

5-Хлор-4-(1-этилпропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)-пиримидин

25 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,86 (с, 2H), 5,16 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,65-1,80 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 0,94 (т, 6H) частей на миллион.

Соединения, указанные в заголовках примеров 40-41, были получены в соответствии со способом по примеру 24 при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидина и соответствующего амина.

Пример 40

[2,5-Диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-4-ил](1-этил-пропил)амин

30 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,84 (с, 2H), 4,10 (м, 2H, NH и CH), 2,27 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 9H), 1,3-1,6 (м, 4H), 0,91 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 41

Бутил-[2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-4-ил]-этиламин

35 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (с, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,68 (т, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,99 (с, 6H), 1,5-1,7 (м, 4H), 1,27 (т, 3H), 0,94 (т, 3H) частей на миллион.

Соединения, указанные в заголовках примеров 42-54, были получены в соответствии со способом по примеру 29 при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2-метил-6-(замещенного фенокси или тиофен-окси)пиридина и соответствующего спирта.

Пример 42

2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-пиридин

40 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,18 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,22 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,05 (с, 6H), 1,73 (м, 4H), 1,00 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 43

2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-пиридин

45 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,05 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,08 (с, 6H), 1,73 (м, 4H), 0,99 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 44

3-Этил-4-(1-этилпропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин

50 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 6,26 (с, Ш), 4,18 (м, 1H), 2,73 (к, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), (м, 4H), 1,18 (т, 3H), 0,96 (Т, 6H) частей на миллион.

Пример 45

4-(1-Этилпропенилокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин (смесь цис- и транс-изомеров)

55 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 6,30 (с, 0,3H), 6,21 (с, 0,7H), 5,10 (м, 0,7H), 4,95 (м, 0,3H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 2,1H), 2,19 (с, 0,9H), 2,14 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,65 (д, 0,9H), 1,50 (д, 2,1H), 1,08 (т, 1,8H), 1,05 (т, 4,2H) частей на миллион.

Пример 46

Соль метансульфонокислоты 4-(1-этилпропокси)-2,3,5-триметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридина

Температура плавления 58-60°C.

60 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,90 (с, 2H), 4,20 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,5-1,8 (м, 4H), 0,96 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 47

Сложный метиловый эфир 4-(1-этилпропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)никотиновой кислоты

65 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,84 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,04 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,5-1,7 (м, 4H), 0,95 (с, 6H) частей на миллион.

Пример 48

4-(1-Этилпропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,90 (с, 2H), 6,34 (д, $J=2\text{Гц}$, 1H), 5,70 (д, $J=2\text{Гц}$, 1H), 4,05 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,62 (м, 4H), 0,89 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 49

5 3,6-Диметил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)-2-(2,4,6-триметил-фенокси)пиридин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,25 (с, 1H), 4,99 (м, 1H), 3,9-4,1 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,1-2,3 (м, 2H), 2,07 (с, 6H) частей на миллион.

Пример 50

4-(1-Метоксиметилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)пиридин

10 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,38 (с, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,5-3,7 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 6H), 2,07 (с, 6H), 1,7-1,85 (м, 2H), 1,02 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 51

3-[3,6-Диметил-2,4,6-триметилфенокси]пиридин-4-илокси]-пентан-2-ол

15 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 4,25-4,45 (м, 1H), 3,6-3,8 (м, ^1H), 2,30 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,2-1,4 (м, 5H), 1,07 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 52

4-фтор-Бутокси-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин

20 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,7-1,9 (м, 2H), 1,34 (д, 3H), 1,01 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 53

2-(2,4-Диметилфенилсульфанил)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-пиридин

Золотистое масло.

25 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,19 (д, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,94 (д, $J=8\text{Гц}$, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,69 (м, 4H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 54

4-(1-Этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)-пиридин

30 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,97 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,35 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,68 (м, 4H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 55

2-(4-Этил-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-пиридин

35 К раствору 2,5 н. раствора н-бутиллития в гексане (0,47мл, 1,18ммоль) в 5мл сухого тетрагидрофурана при температуре -78°C добавляли раствор 2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-пиридина (465мг, 1,18ммоль) в 5мл сухого тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 5 минут при этой температуре добавляли избыток этилиодида (0,4мл) и продолжали перемешивать полученную смесь при температуре -78°C в течение 30 минут, а затем при 0°C еще 15 минут. Эту смесь резко охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием светло-коричневого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента, что позволило получить 260мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

40 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,90 (с, 2H), 6,38 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,61 (к, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,70 (м, 4H), 1,30 (т, 3H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

45 Соединения, указанные в заголовках примеров 56-62, получали в соответствии со способом по примеру 55 при использовании в качестве исходных веществ н-бутиллития и 2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этил-пропокси)-3,6-диметилпиридина с последующим прекращением реакции холодным электрофилом.

Пример 56

4-[4-(Этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензальдегид

50 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,94 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (с, 9H), 1,70 (м, 4H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 57

2-(2,6-Диметил-4-пропилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-пиридин

55 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,20 (м, Ш), 2,54 (двойной дублет, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,09 (с, 6H), 1,6-1,8 (м, 6H), 0,9-1,1 (м, 9H) частей на миллион.

Пример 58

2-(2,6-Диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин

60 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,06 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,11 (с, 6H), 1,73 (м, 4H), 0,99 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 59

2{4-[4-(1-Этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-илокси]-3,5-диметилфенил}пропан-2-ол

65 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,15 (с, 2H), 6,25 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,85 (широкий синглет, ^1H), 1,70 (м, 4H), 1,60 (с, 6H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 60

4-(1-Этилпропокси)-2-(4-иод-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметил-пиридин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,39 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,72 (м, 4H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 61

5 4-[4-(1-Этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-илокси]-3,5-диметил-фенол

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,85 (широкий синглет, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,24 (с, 2H), 4,24 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 6H), 1,74 (м, 4H), 1,00 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 62

10 1-[4-[4-(1-Этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-илокси]-3,5-диметилфенил]пирролидин-2-он

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,30 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,88 (т, 2H), 2,61 (т, 2H) частей на миллион.

Пример 63

{4-[4-(1-Этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-илокси]-3,5-диметил-фенил}метанол

15 Смесь 4-[4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпирвдин-2-илокси]-3,5-ди-метилбензальдегада (114мг, 0,41ммоль) и борогидрида натрия (63мг, 1,6ммоль) в 3мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием желтого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента, что позволило получить 70мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

20 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,21 (м, 1H), 2,30 (широкий синглет, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (с, 6H), 1,73 (м, 4H), 0,91 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 64

4-(1-Этилпропокси)-2-(4-метокси-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметил-пиридин

25 К раствору 4-[4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-илокси]-3,5-диметилфенола (40мг, 0,12ммоль) в 3мл сухого тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляли 1мг 60% суспензии гидроксида натрия в масле. После перемешивания в течение 5 минут добавляли 0,3мл метил-йодида и полученную смесь в течение ночи перемешивали при комнатной температуре. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием желтого твердого вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и гексана с соотношением 1:1, в результате чего было получено 20мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

30 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,66 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,71 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 65

35 4-(1-Этилпропокси)-2-(4-изопропокси-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин

40 К раствору 4-[4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-илокси]-3,5-диметилфенола (58мг, 0,176ммоль) в 3мл сухого тетрагидрофурана добавляли трифенилфосфин (70мг, 0,264ммоль) и изопропанол (60мг, 0,22ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и добавляли диэтилазодикарбоксилат (46мг, 0,264ммоль), после чего ее продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли еще 20мг диэтилазодикарбоксилата и перемешивали смесь в течение 4 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием масла. Масляный остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смесь гексана и хлороформа с соотношением от 1:1 до 1:2, что позволило получить 38мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

45 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,60 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,71 (м, 4H), 1,34 (д, 6H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

50 Соединения, указанные в заголовках примеров 66-67, были получены в соответствии со способом по примеру 64 при использовании в качестве исходных веществ пиридин-3,5-диметилфенола или пиридин-3,5-диметил-фенилметанола и основания с последующим прекращением реакции холодным алкилгалогенидом.

Пример 66

2-(4-Этокси-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-пиридин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,60 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,99 (к, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,74 (м, 4H), 1,40 (т, 3H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 67

4-(1-Этилпропокси)-2-(4-метоксиметил-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин

Температура плавления 58-60°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,05 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,72 (м, 4H), 0,98 (с, 6H) частей на миллион.

Пример 68

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]этиламин

65 Смесь 4-хлор-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-этиламина (1,330г, 4,822ммоль) и 20мл этиламина в 13мл 1-метил-2-пирролидинона нагревали в течение ночи при температуре 150°C и давлении 17,5ат в аппарате высокого давления. Реакционную смесь продолжали нагревать еще в течение 24 часов при температуре 175°C и давлении 21ат, после чего ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и

экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием коричневого масла. Масляный остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 2% раствора метанола в хлороформе, что позволило получить 0,820г (60%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, температура плавления 115-116°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 3,85 (т, 1H), 3,24 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,32 (т, 3H) частей на миллион.

Соединения, указанные в заголовках примеров 69-71, были получены в соответствии со способом по примеру 68 при использовании в качестве исходных веществ 4-хлор-2-замещенного-феноксипиридина и соответствующего амина.

Пример 69

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)пирвдин-4-ил]-(1-этилпропил)амин

Температура плавления 108-110°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,95 (с, 2H), 6,09 (с, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,28 (м, 1H), 2,36 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,4-1,75 (м, 4H), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, температура плавления 148-150°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,95 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,75 (д, ^1H)^(*), 2,69 (с, 3H), 2,33 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,72 (м, 4H), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

(^(*)3,38(м,1H),)

Пример 70

2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]этиламин

Белое твердое вещество.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 2H), 6,13 (с, 1H), 3,88 (т, 1H), 3,24 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,32 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 71

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)пиридин-4-ил]-этиламин

Желтовато-коричневые кристаллы, температуры плавления 114-116°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,94 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 3,76 (т, 1H), 3,21 (м, 2H), 2,35 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,29 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 72

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]этил-пропиламин

К раствору [3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-этиламина (7,00г, 24,6ммоль) в 100мл сухого тетрагидрофурана при температуре -78°C добавляли 1,0М раствор бис(триметилсилил)амида лития в гексане (32мл, 32ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 10 минут реакционную смесь обрабатывали иодпропаном (13мл, 125ммоль) при температуре -70°C. Смесь продолжали перемешивать при этой температуре в течение 20 минут, после чего баню с сухим льдом удаляли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 3 часа. Реакционную смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием масла. Масляный остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, используя в качестве элюента сначала смесь хлороформа и гексана с соотношением 1:1, а затем хлороформ, в результате чего было получено 5,04г (62,5%) [3,6-диметил-2-(2,4,6-три-метилфенокси)пиридин-4-ил]этилпропиламина в виде желтого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 3,11 (к, 2H), 3,03 (двойной дублет, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,25(с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,55 (м, 2H), 1,08 (т, 3H), 0,90 (т, 3H) частей на миллион.

Соответствующая хлористоводородная соль, белые кристаллы; температура плавления 167-169°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,00 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 3,54 (к, 2H), 3,43 (т, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,69 (м, 2H), 1,25 (т, 3H), 0,94 (т, 3H) частей на миллион.

Соединения, указанные в заголовках примеров 73-79, были получены в соответствии со способом по примеру 72 при использовании в качестве исходных веществ 2-(замещенный феноксипиридин-4-ил)-этиламина и основания (бис(триметилсилил)амида лития или диизопропиламида лития) с последующим прекращением реакции холодным алкилгалогенидом.

Пример 73

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]диэтиламин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (с, 2H), 6,40 (с, 1H), 3,10 (к, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,08 (т, 6H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, белые кристаллы, температура плавления 180-181°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,01 (с, 2H), 6,78 (с, 1H), 3, 58 (к, 4H), 2, 38 (с, 3H), 2,32 (с, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,28 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 74

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]этил-метиламин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,86 (с, 2H), 6,38 (с, 1H), 3,05 (к, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1, 18 (т, 3H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, температура плавления 173-174°C.

Пример 75

Бутил-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-этиламин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 3,0-3,3 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,3-1,6 (м, 4H), 1,09 (т, 3H), 0,93 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 76

5 Бутил-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпирвдин-4-ил]-этиламин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,03 (с, 2H), 6,39 (с, 1H), 3,09 (к, 2H), 3,01 (двойной дублет, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1, 4-1,6 (м, 2H), 1,25-1,40 (м, 2H), 1,06 (т, 3H), 0,87 (т, 3H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, температура плавления 177-178°C.

10 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,20 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 3,1-3,4 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (с, 6H), 1,4-1,6 (м, 2H), 1,25-1,40 (м, 2H), 1,05 (т, 3H), 0,86 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 77

[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]этил-пропиламин

15 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 3,11 (к, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,54 (м, 2H), 1,08 (т, 3H), 0,90 (т, 3H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, белые кристаллы, температура плавления 74-76°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,23 (с, 2H), 6,81 (с, 1H), 3,58 (к, 2H), 3,46 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 6H), 1,6-1,8 (м, 2H), 1,26 (т, 3H), 0,96 (т, 3H) частей на миллион.

20 Пример 78

[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]-диэтиламин

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,05 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 3,11 (к, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,09 (т, 6H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, белые кристаллы, температура плавления 184-185°C.

25 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,23 (с, 2H), 6,81 (с, 1H), 3,56 (к, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,12 (с, 6H), 1,26 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 79

[3,6-Диметил-[2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)пиридин-4-ил]-этилпропиламин

30 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,95 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,02 (к, 2H), 2,97 (двойной дублет, 2H), 2,35 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,49 (м, 2H), 1,02 (т, 3H), 0,86 (т, 3H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, белые кристаллы, температура плавления 110-112°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,92 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,27 (к, 2H), 3,19 (двойной дублет, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,32 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,52 (м, 2H), 1,15 (т, 3H), 0,84 (т, 3H) частей на миллион.

35 Пример 80

N-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]N-этил-2,2,2-трифторацетамид

40 К раствору [3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-этиламина (200мг, 0,7ммоль) в сухом метилхлориде добавляли три-этиламин (0,1мл, 0,73ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,11мл, 0,74ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием неочищенного вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 25% раствора гексана в хлороформе, что позволило получить 225мг (83%) указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов, температура плавления 110-111°C.

45 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,91 (с, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,26 (т, 3H) частей на миллион.

Пример 81

3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-этил-(2,2,2-трифторэтил)амин

50 К раствору N-(3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-N-этил-2,2,2-трифторацетамида (292мг, 0,77ммоль) в 15мл сухого тетра-гидрофурана добавляли при комнатной температуре 2М раствор BH_3 диметилсульфата в тетрагидрофуране (0,96мл, 1,92ммоль) и нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Полученную смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 300мг белого твердого вещества. Это вещество перекристаллизовывали из гексана и 2 капель метанола, в результате чего были получены белые кристаллы (298мг, 96%).

55 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 6,47 (с, 1H), 3,70 (к, 2H), 3,25 (к, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,13 (т, 3H) частей на миллион.

Хлористоводородная соль, белые кристаллы, температура плавления 73-74°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,97 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 4,09 (к, 2H), 3,46 (к, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,17 (т, 3H) частей на миллион.

60 Пример 82

Сложный метиловый эфир 4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)никотиновой кислоты

65 Смесь сложного метилового эфира 4-хлор-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)никотиновой кислоты (500мг, 1,56ммоль) и 1-этилпропиламина (0,8мл) в 1мл диметилсульфоксида нагревали с обратным холодильником в течение 15 часов. Эту смесь резко охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 445,6мг желтого твердого вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в

качестве элюента смеси хлороформа и гексана с соотношением 1:1, в результате чего было получено указанное в заголовке соединение (289мг, 50%) в виде белых кристаллов, температура плавления 98-102°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,04 (д, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,32 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,62 (м, 4H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 83

4-(1-Этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3-ил]метанол

Смесь сложного метилового эфира 4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)никотиновой кислоты (220мг, 0,594ммоля) и 1М раствор алюмогидрида лития (4мл, 4ммоля) в сухом тетрагидрофуране (3мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 минут, после чего перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Эту смесь резко охлаждали 0,3мл воды, 0,3мл 2 н. раствора NaOH, а затем 0,8мл воды и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Образовавшееся белое твердое вещество фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, что позволило получить указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,83 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 4,96 (д, 1H, NH), 4,88 (д, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,04 (с, 6H), 1,4-1,6 (м, 4H), 1,4 (т, 1H, OH), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 84

4-(1-Этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-никотиновая кислота

Смесь сложного метилового эфира 4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)никотиновой кислоты (16мг, 0,043ммоля) и гид-роксида лития (30мг) в диоксане (1мл) и воде (1мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Эту смесь резко охлаждали водой, доводили показатель pH до 7,0 и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием неочищенного вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 20% раствора этилацетата в хлороформе, что позволило получить 7мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,12 (д, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,16 (с, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,4-1,6 (м, 4H), 0,94 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 85

[3-Хлорметил-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этилпропил)аминхлороводород

К раствору 4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфен-окси)пиридин-3-ил]метанола (40мг, 0,117ммоля) в 0,3мл сухого метилхлорида добавляли тионилхлорид (0,15мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Эту смесь концентрировали до сухого состояния и перекачивали насосом в условиях вакуума с образованием белой стекляннной массы. Эту массу растирали в порошок с простым эфиром, что позволило получить указанное в заголовке соединения (47мг, 100%) в виде белого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,92 (с, 2H), 6,24 (с, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,50 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (с, 6H), 1,5-1,8 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 86

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)амин

К раствору [3-хлорметил-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этилпропил)амин (35мг, 0,088ммоля) в сухом тетрагидрофуране (0,5мл) добавляли 1М раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (0,3мл, 0,3ммоля) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем ее резко охлаждали 0,1мл воды, 0,1мл 2 н. раствора NaOH и 0,3мл воды и перемешивали в течение 5 минут, после чего фильтровали и промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в хлороформе и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с образованием 28мг (100%) масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента, что позволило получить 26мг указанного в заголовке соединения в виде масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 3,72 (д, NH, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,45-1,75 (м, 4H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

Получали соответствующую хлористоводородную соль и растирали ее в порошок с простым эфиром, в результате чего было получено 20мг белого твердого вещества.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,19 (с, 1H), 4,98 (широкий синглет, 1H), 3,50 (м, 1H), 2,71(с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,12 (с, 6H), 2,00 (с, 3H), 1,5-1,8 (м, 4H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 87

(1-Этилпропил)-[3-метоксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)пиридин-4-ил]амин

К раствору 4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфен-окси)пиридин-3-ил]метанола (46мг, 0,134ммоля) в сухом тетрагидрофуране (0,5мл) добавляли 60% суспензию гидроксида натрия в масле (6мг, 0,134ммоля) и перемешивали в течение 2 минут. Добавляли метилиодид (0,1мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием указанного в заголовке соединения в виде масла (40мг, 84%).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,84 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,13 (д, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,29 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,04 (с, 6H), 1,3-1,6 (м, 4H), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 88

(1-Этилпропил)-[6-метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-4-ил]амин

К смеси (2-хлор-6-метил-3-нитропиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин (80мг, 0,31ммоль) и 2,4,6-триметилфенола (43мг, 0,31ммоль) в 2мл сухого тетрагидрофурана добавляли трет-бутоксид калия (35 мг, 0,31 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этил-ацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием желтого твердого вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и гексана с соотношением 6:4, что позволило получить 91мг (83%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, температура плавления 160-162°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,62 (д, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,18 (с, 1H), 3,40 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,5-1,8 (м, 4H), 0,99 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 89

N4-(1-Этилпропил)-6-метил-3-нитро-N2-(2,4,6-триметилфенил)-пиридин-2,4-диамин

Смесь (2-хлор-6-метил-3-нитропиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин (250мг, 0,97ммоль) и 2,4,6-триметиланилина (262мг, 1,94ммоль) в 4мл сухого диметилсульфоксида нагревали в течение ночи при температуре 130°C. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием желтого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 150мг (43%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, температура плавления 104-107°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10,36 (с, 1H), 9,24 (д, 1H), 6,93 (с, 2H), 5,86 (с, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 2,13 (с, 3H), 1,55-1,80 (м, 4H), 0,99 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 90

N4-(1-Этилпропил)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин

Смесь (1-этилпропил)-[6-метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-4-ил]амин (40мг, 0,112ммоль) и 4мг 10% раствора палладированного угля в 10мл этанола гидрогенизировали в течение ночи под давлением 3,5ат. Эту смесь фильтровали через целит (Celite®) и фильтрат концентрировали до сухого состояния с образованием светло-коричневых кристаллов, которые очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси хлоро-форма и гексана с соотношением 1:1, в результате чего было получено указанное в заголовке соединение в виде золотистых кристаллов (36мг, 97%), температура плавления 105-107°C

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,00 (широкий синглет, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,10 (широкий синглет, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,45-1,75 (м, 4H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

Была получена соответствующая хлористоводородная соль в виде белого твердого вещества, температура плавления 174-178°C.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O) δ 7,09 (с, 2H), 6,63 (с, 1H), 3,65 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,45-1,80 (м, 4H), 0,91 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 91

[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-6-метил-3-нитропиридин-4-ил]-(1-этилпропил)амин

К смеси (2-хлор-6-метил-3-нитропиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин (850мг, 3,30ммоль) и 4-хлор-2,6-диметилфенола (516мг, 3,30ммоль) в 25мл сухого тетрагидрофурана добавляли трет-бутоксид калия (370мг, 3,30ммоль) и в течение ночи перемешивали полученную смесь при комнатной температуре, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием желтого твердого вещества (1,31г). Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и гексана с соотношением 6:4, что позволило получить 1,10г (88%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, температура плавления 152-154°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,65 (д, 1H), 7,05 (с, 2H), 6,21 (с, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,5-1,8 (м, 4H), 0,99 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 92

2-(2,6-Диметилфенокси)-N4-(1-этилпропил)-6-метилпиридин-3,4-диамин

Смесь (1-этилпропил)-[6-метил-3-нитро-2-(4-хлор-2,6-диметилфен-окси)пиридин-4-ил]амин (800мг, 2,12ммоль) и 160мг 10% раствора палладированного угля в 150мл этанола гидрогенизировали в течение ночи под давлением 3,5ат. Эту смесь фильтровали через целит (Celite®) и фильтрат концентрировали до сухого состояния с образованием стекляннной массы пурпурного цвета (810мг), которую очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и гексана с соотношением 1:1, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневых кристаллов (360мг), температура плавления 98-100°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,05 (м, 3H), 6,11 (с, 1H), 4,00 (широкий синглет, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,09 (широкий синглет, 2H), 2,14 (с, 9H), 1,45-1,75 (м, 4H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

Была получена соответствующая хлористоводородная соль в виде белого твердого вещества, температура плавления 158-162°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,27 (с, 3H), 6,67 (с, 1H), 3,65 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 6H), 1,45-1,80 (м, 4H), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 93

N4-(1-Этилпропил)-6-метил-N2-(2,4,6-триметилфенил)пиридин-2,3,4-триамин

Смесь N4-(1-этилпропил)-6-метил-3-нитро-N2-(2,4,6-триметилфенил)-пиридин-2,4-дамина (40мг, 0,112ммоля) и 8мг 10% раствора палладированного угля (Pd/C) в 20мл этанола гидрогенизировали в течение ночи под давлением 3,5ат. Эту смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали до сухого состояния с образованием темного остатка (40мг).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 5,97 (с, 1H), 4,32 (д, 1H), 3,28 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,45-1,75 (м, 4H), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

Была получена соответствующая дихлористоводородная соль в виде желтовато-коричневого твердого вещества, температура плавления 213-216°C.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,1 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,73 (широкий синглет, ^1H), 6,38 (с, 1H), 3,36 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,54 (м, 4H), 0,88 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 94

2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-N4-(1-этилпропил)-6-метилпиридин-3,4-диамин

Смесь (1-этилпропил)-[6-метил-3-нитро-2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)пиридин-4-ил]амин (100мг, 0,265ммоля) и железа (73мг, 1,33ммоля) в 12мл $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) и нагревали в течение 3 часов при температуре 60°C а затем концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием указанного в заголовке соединения.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 3,60 (широкий синглет, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,45-1,80 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 95

N-(1-Этилпропил)-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин

К охлажденному раствору (6-хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)амин (88мг, 0,29ммоля) в 1мл сухого тетрагидрофурана при температуре -78°C добавляли 1-этилпропиламин (80мг, 0,92ммоля). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 часов, а затем охлаждали до -10°C в течение 1 часа. После этого смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием указанного в заголовке соединения (88мг, 86%) в виде оранжевого твердого вещества, температура плавления 151-152°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,16 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,5-1,80 (м, 4H), 0,94 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 96

(1-Этилпропил)-[2-метил-5-нитро-6-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил-окси)пиримидин-4-ил]амин

Раствор 3-гидрокси-2,4,6-триметилпиридина (41мг, 0,3ммоля) в 1мл сухого тетрагидрофурана при комнатной температуре обрабатывали 60% суспензией гидроксида натрия в масле (13мг, 0,3ммоля). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор (6-хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)амин (78мг, 0,3ммоля) в 1мл сухого тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали при температуре -7 8 °C в течение 1 часа, резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 91мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, температура плавления 134-135°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,30 (д, 1H), 6,89 (с, 2H), 4,30 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,5-1,8 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 97

2-(4-Хлор-2,5-диметилфенокси)-N4-(1-этилпропил)-5-метилпиридин-3,4-диамин

Смесь [2-(4-хлор-2,5-диметилфенокси)-5-метил-3-нитропиридин-4-ил]-(1-этилпропил)амин (810мг, 2,14ммоля) и железа (Fe) (594мг, 10,72ммоля) в 96мл $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ с соотношением 1:1 нагревали в обратном холодильнике в течение 2 часов. Вводили дополнительное количество железа (600мг) и нагревали нагревали еще 1,5 часа, после чего ее концентрировали до сухого состояния. Остаток резко охлаждали водой, подщелачивали до pH 9,0 и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента, что позволило получить 570мг 2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-N4-(1-этилпропил)-6-метилпиридин-3,4-диамина в виде желтовато-коричневого твердого вещества, температура плавления 72-74°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,4-1,75 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Была получена соответствующая дихлористоводородная соль в виде белого твердого вещества, температура плавления 208-210°C.

Пример 98

N-[4-(1-Этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-3-ил]ацетамид

Смесь 2-(2,4,6-триметилфенокси)-N4-(1-этилпропил)-6-метилпиридин-3,4-диамина (250мг, 0,763ммоля), уксусного ангидрида (72мг, 0,763ммоля) и триэтиламина (77мг, 0,763ммоля) в 5мл метилхлорида перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали до сухого состояния с образованием 310мг неочищенного вещества. Это вещества очищали посредством хроматографим на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 2% раствора метанола в хлороформе, что позволило получить 250мг (89%) выход)

N-[4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфен-окси)пиридин-3-ил]ацетамида в виде желтовато-коричневого твердого вещества, температура плавления 154-156°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,97 (0,54H), 6,86 (с, 2H), 6,26 (0,36H), 6,14 (0,64H), 6,12 (с, 0,36H), 4,80 (д, 0,64H), 4,40 (д, 0,36H), 3,2-3,4 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,26 (с, 1,9H), 2,17 (с, 1,1H), 2,16 (с, 1,9H), 2,06 (с, 6H), 1,99 (с, 1,1H), 1,4-1,75 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 99

N-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]ацетамид

Указанное в заголовке соединение (35мг) выделяли в виде побочного продукта в соответствии с процедурой восстановления, описанной в примере 97. Это соединение можно получить посредством обычного ацилирования в результате взаимодействия 2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-N4-(1-этилпропил)-6-метилпиридин-3,4-диамина с уксусным ангидридом и три-этилахином в метиленхлориде. Было получено желтовато-коричневое твердое вещество, температура плавления 161-164°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 2H), 6,88 (с, 0,6H), 6,26 (с, 0,4H), 6,15 (с, 1H), 4,75 (д, 0,6H), 4,40 (д, 0,4H), 3,30 (м, 1H), 2,27 (с, 1,8H), 2,15 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,98 (с, 1,2H), 1,4-1,8 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 100

1-Этил-3-[4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)пиридин-3-ил]мочевина

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,2-3,4 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2Д6 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,4-1,7 (м, 4H), 1,10 (т, 3H), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 101

N-[4-(1-Этилпропил)-2-метил-N'-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)-пиримидин-4,5,6-триамин

Указанное в заголовке соединение было получено путем гидрогенизации N-(1-этилпропил)-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)пиримидин-4,5-диамина в соответствии со способом, описанным в примере 93.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,9 (с, 1H), 6,25 (широкий синглет, 1H), 4,7 (д, 1H), 4,08 (м, 1H), 2,5 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,45-1,7 (м, 4H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 102

N4-(1-Этилпропил)-2-метил-5-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-4,5-диамин

Указанное в заголовке соединение было получено путем гидрогенизации (1-этилпропил)-[2-метил-5-нитро-6-(2,4,6-триметилфенокси)пири-мидин-4-ил] амина в соответствии со способом, описанным в примере 93.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 4,52 (д, 1H), 4,10 (м, 1H), 2,94 (широкий синглет, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,09 (с, 6H), 1,4-1,8 (м, 4H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

Была получена соответствующая хлористоводородная соль, температура плавления 248-250°C.

Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 6,91 (с, 2H), 4,00 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,07 (с, 6H), 1,6-1,8 (м, 4H), 1,00 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 103

[6-(1-Этилпропокси)-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил]-(2,4,6-три-метилфенил)амин

Смесь 3-пентанола (0,6мл) и 60% суспензии гидрида натрия (NaH) в масле (89мг, 2,22ммоль) в 2мл сухого тетрагидрофурана перемешивали в течение 2 минут, после чего при температуре -78°C добавляли раствор 6-(хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)амина (350мг, 1,14ммоль) в 3мл сухого тетрагидрофурана, перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этил-ацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием неочищенного вещества, которое очищали посредством хроматографии на колонках из сштикагеля с использованием в качестве элюента смеси гек-сана и CHCl_3 с соотношением 2:1, в результате чего было получено 331мг (85%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, температура плавления 112-113°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,48 (широкий синглет, 1H), 6,49 (с, 2H), 5,37 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,7-1,9 (м, 4H), 0,99 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 104

N-(1-Этилпропил)-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилфенил)-пиримидин-4,6-диамин

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 5 при использовании 1-этилпропил-амина.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10,48 (с, 1H), 9,26 (д, 1H), 6,94 (с, 2H), 4,37 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,5-1,8 (м, 4H), 0,97 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 105

6-(1-Этилпропокси)-2-метил-N4-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5-диамин

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 93 при использовании в качестве исходного вещества [6-(1-этилпропокси)-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)амина.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,92 (с, 2H), 5,96 (с, 1H), 5,12 (м, 1H), 2,85 (широкий синглет, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,19 (с, 6H), 1,70 (м, 4H), 0,94 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 106

6-(1-Этилпропокси)-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)амин

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 103 при использовании в качестве исходных веществ (6-хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)амин и 3-пентаноксида натрия.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,45 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,35 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,7-1,9 (м, 4H), 0,98 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 107

N-(1-Этилпропил)-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5,6-триамин

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 93 при использовании в качестве исходного вещества N-(1-этилпропил)-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамина.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,90 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 4,78 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 6H), 1,4-1,6 (м, 4H), 0,91 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 108

6-(1-Этилпропокси)-2-метил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидро-пурин-8-он

Смесь 6-(1-этилпропокси)-2-метил-N4-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5-диамина (182мг, 0,554ммоль), триэтиламина (39мг, 0,388ммоль) и трифосгена (58мг, 0,196ммоль) в 6мл сухого тетрагидрофурана перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 177мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, температура плавления 159-160°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,50 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 5,30 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,73 (м, 4H), 0,94 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 109

6-(1-Этилпропокси)-2-метил-N4-(2,4,6-триметилпирвдин-3-ил)-пиримидин-4,5-диамин

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 93 при использовании в качестве исходного вещества [6-(1-этилпропокси)-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-пиридин-3-ил)амин.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,89 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,29 (м, 1H), 2,90 (широкий синглет, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,68 (м, 4H), 0,93 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 110

6-(1-Этилпропиламино)-2-метил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидропурин-8-он

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом по примеру 108 при использовании в качестве исходного вещества N-(1-этилпропил)-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5,6-триамина.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,59 (с, 2H), 5,28 (д, 1H), 3,92 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,08 (с, 6H), 1,25-1,45 (м, 4H), 0,80 (т, 6H) ча-стей на миллион.

Пример 111

N4-(1-Этилпропил)-6,N3,N3-триметил-2-(2,4,6-триметилфенокси-пиридин-3,4-диамин и

N4-(1-этилпропил)-6,N3-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин

К раствору N4-(1-этилпропил)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-3,4-диамина (0,250г, 0,763ммоль) в сухом тетрагидрофуране (6мл) при температуре -78°C добавлял 1М раствор $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ в тетрагидрофуране (1,0мл, 1,0ммоль) и перемешивали в течение 10 минут, после чего вводили избыток метилиодида и продолжали перемешивать полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием неочищенного вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 6% раствора этилацетата в гексане, что позволило получить N4-(1-этилпропил)-6,N3,N3-триметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин и N4-(1-этилпропил)-6,N3-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин.

N4-(1-Этилпропил)-6,N3,N3-триметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-3,4-диамин.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 5,55 (д, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,79 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 6H), 1,4-1,75 (м, 4H), 0,95 (т, 6H) частей на миллион.

N4-(1-Этилпропил)-6,N3-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,89 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 4,84 (д, 1H), 4,84 (д, 1H), 3,30 (м, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,12 (с, 6H), 1,45-1,70 (м, 4H), 0,99 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 112

N4-(1-Этилпропил)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-3-хлор-4-амин

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со способом, описанным в примерах 33-39, при использовании в качестве исходных веществ 3,4-дихлор-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридина и 1-этилпропиламина.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (с, 2H), 4,97 (д, 1H), 4,12 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,4-1,8 (м, 4H), 0,96 (т, 6H) частей на миллион.

Пример 113

Бутил-{2,8-диметил-9-(2,4,6-триметилфенил)-9Н-пурин-6-ил}-этиламин

Смесь N-бутил-N-этил-2-метил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5,6-триамина (105мг, 0,63ммоль) и триэтилортоацетата (0,204г, 1,25ммоль) и 10мг p-TsOH в толуоле нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния, а остаток резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием желтого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси гексана и хлороформа с соотношением 1:1, в результате чего было получено указанное в заголовке соединение.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,01 (с, 2H), 3,9-4,1 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,91 (с, 6H), 1,6-1,8 (м, 2H), 1,35-1,5 (м, 2H), 1,29 (т, 3H), 0,99 (т, 3H) частей на миллион.

Способ получения А

(6-Хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)амин

Смесь 2,5-диметил-4,6-дихлорпиримидина (1,77г, 10ммоль) и три-метиланилина (2,70г, 20ммоль) в 6мл диметилсульфоксида нагревали в масляной бане при температуре 160°C в течение 4 часов. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием неочищенного вещества. В результате очистки посредством хроматографии на колонках из силикагеля и измельчения в порошок с гексаном были получены белые кристаллы (790мг).

Масс-спектр с высоким разрешением: высчитано 275,1185, обнаружено 275,11667.

Инфракрасный спектр (KBr): 3290, 3240, 2900, 1540 cm^{-1} .

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,91 (с, 2H), 5,85 (с, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,12 (с, 6H) частей на миллион.

Способ получения В

(6-Хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-метил-(2,4,6-триметил-фенил)амин

Раствор (6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)-амина (276мг, 1ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2мл) обрабатывали гидридом натрия (60% суспензия в масле, 60мг, 1,5ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 минут добавляли избыток метилиодида (0,5мл) и продолжали перемешивать полученную смесь при комнатной температуре еще 20 минут. Эту смесь резко охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали с образованием бледно-желтого твердого вещества (255мг).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,03 (с, 6H), 1,39 (с, 3H) частей на миллион.

Способ получения С

4-Хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин

Раствор 2,4,6-триметилфенола (2,720г, 20ммоль) в 60мл сухого тетрагидрофурана обрабатывали NaN (60% суспензия в масле, 1,200г, 30ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при этой же температуре в течение 15 минут добавляли 2,5-диметил-4,6-дихлорпиримидин (3,34г, 20ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 часов. Эту смесь резко охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 5,4528 твердого вещества бежевого цвета. Это вещество перекристаллизовывали из изопро-панола, в результате чего было получено 5,1345г бледно-желтого твердого вещества, температура плавления 86-87°C.

Масс-спектр с высоким разрешением ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$): высчитано 276,1025, обнаружено 276,10369.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (с, 2H), 2,37 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,01 (с, 6H) частей на миллион.

Способ получения D

2,4-Дихлор-3,6-диметилпиридин

Смесь 2,4-дигидрокси-3,6-диметилпиридина (2,85г, 20,58ммоль), POCl_3 (15мл) и N,N-диэтиланилина (3,6мл, 22,64ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Эту смесь охлаждали, выливали в смесь воды со льдом и экстрагировали простым диэтиловым эфиром. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 3,02г неочищенного вещества. После выполнения хроматографии на колонках из силикагеля с использованием хлороформа в качестве элюента было получено 1,3102г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,07 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39 (с, 3H) частей на миллион.

Способ получения Е

4-Хлор-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин

Раствор 2,4,6-триметилфенола (450мг, 3,31ммоль) в 2мл диметил-сульфоксида обрабатывали NaN (60% суспензия в масле, 160мг, 4,5ммоль). Через 5 минут добавляли 2,4-дихлор-3,6-диметилпиридин (528мг, 3ммоль). Эту смесь нагревали в масляной бане при температуре 130°C в течение 6 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали ЕЮАс. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 812,5мг неочищенного вещества в виде двух структурных изомеров. После выполнения хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси CHCl_3 и гексана с соотношением 1:1 было выделено указанное в заголовке соединение в виде белых кристаллов (141мг), температура плавления 57-62°C.

Масс-спектр с высоким разрешением для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}$: высчитано 275,1072, обнаружено 275,70172.

Инфракрасный спектр (KBr) 2951, 2920, 1592, 1564 cm^{-1} .

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (с, 2H), 6,77 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,29 (с, 3), 2,18 (с, 3H), 2,03 (с, 6H)

частей на миллион.

Химическую структуру определяли посредством рентгеноструктурного анализа нежелательного структурного изомера, 2-хлор-3,6-диметил-4-(2,4,6-триметилфенокси)пиридина.

К раствору 4-хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-1-оксида (34мг) в 1мл сухого метиленхлорида добавляли 2М раствор PCl_3 в метиленхлориде (0,022мл), после чего эту смесь нагревали с обратным холодильником в течение 0,5 часа, охлаждали и концентрировали до сухого состояния. Остаток выливали в смесь воды со льдом и экстрагировали с метиленхлоридом. Органический слой промывали рассолом, нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия, сушили и концентрировали с образованием 47мг неочищенного вещества. Это вещество кристаллизовалось после выстаивания, в результате чего был получен 31мг (95%) белых кристаллов указанного в заголовке соединения.

Способ получения F

(6-Хлор-2,5-диметилпиридин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)-ацетонитрил

К раствору мезитилацетонитрила (0,900г, 5,65ммоль) в 8мл сухого тетрагидрофурана добавляли гидрид натрия (60% суспензия в масле, 0,250г, 6,21ммоль) и в течение 40 минут перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Добавляли 2,5-диметил-4,6-дихлорпиримидин (1,000г, 5,65ммоль) и нагревали эту смесь с обратным холодильником в течение 5 часов, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 1,800г желтого масла. Масляный остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 10% раствора этилацетата в гексане, что позволило получить 0,986г (68,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, температура плавления 100-102°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,86 (с, 2H), 5,60 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,92 (с, 3H) частей на миллион.

Способ получения G

2-(6-Хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-2-(2,4,6-триметилфенил)-пропионитрил

Раствор (6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)-ацетонитрила (0,250г, 0,834ммоль) в 4мл сухого тетрагидрофурана охлаждали до -78°C, вводили в него бистриметилсилиламид лития (1,0М раствор в тетрагидрофуране, 0,92мл) и перемешивали при этой температуре в течение 45 минут, после чего добавляли метилиодид (0,426г, 3,00ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, затем ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием желтого масла. Масляный остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента смеси этилацетата и гексана (4:6), что позволило получить 161мг (62%) твердого вещества желтого цвета, температура плавления 181-183°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,980 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,21 (с, 6H), 1,25 (с, 3H) частей на миллион.

Способ получения H

4-Гидрокси-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилбензил)пиримидин

Смесь 6-хлор-2,5-диметилпиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилфенил)-ацетонитрила (1,5г, 5,0ммоль) и 60мл 85% фосфорной кислоты нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием 1,21г (95%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, температура плавления 260-262°C.

Способ получения I

4-Хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилбензил)пиримидин

Смесь 4-гидрокси-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилбензил)пиримидина (1,2г, 4,68ммоль) и POCl_3 (25мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего ее охлаждали и выпаривали до сухого состояния. Остаток выливали в смесь воды со льдом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали до сухого состояния с образованием 1,24г (97%) золотистых кристаллов, температура плавления 82-84°C.

Способ получения J

Следующие соединения были получены в соответствии с процедурами, описанными для способа получения C, при использовании в качестве исходных веществ 6-замещенного-4,5-дихлор-2-метилпиридина и замещенного фенола в тетрагидрофуране в присутствии основания (гидрид натрия) при указанной ниже температуре.

5-трет-Бутил-4-хлор-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин

Эту реакцию осуществляли при нагревании с обратным холодильником в тетрагидрофуране, в результате чего были получены белые кристаллы, температура плавления 70-72°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,82 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,96 (с, 6H), 1,60 (с, 9H) частей на миллион.

4-Хлор-5-изопропил-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин

Эту реакцию осуществляли при нагревании с обратным холодильником в тетрагидрофуране, в результате чего были получены белые кристаллы, температура плавления 68-70°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,88 (с, 2H), 3,60 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,00 (с, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,41 (с, 3H) частей на миллион.

4,5-Дихлор-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин

Эту реакцию осуществляли при комнатной температуре с образованием белых кристаллов, температура

плавления 68-70°C

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,04 (с, 6H) частей на миллион.

4-Хлор-5-бром-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин

Эту реакцию осуществляли при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,03 (с, 6H) частей на миллион.

4-Хлор-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-5-карбо-нитрил

Эту реакцию осуществляли при температуре -40°C с образованием желтых кристаллов, температура плавления 89-91°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,89 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,04 (с, 6H) частей на миллион.

Способ получения К

2,4-Дихлор-3,6-диметилпиридин-1-оксид

Смесь 2,4-дихлор-3,6-диметилпиридина (790мг, 4,49ммоль) и 50% метаклорпербензойной кислоты (1,544г, 4,49ммоль) в 10мл хлороформа перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Эту смесь резко охлаждали водой, промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, насыщенным раствором карбоната натрия, рассолом и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 954мг неочищенного вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля, что позволило получить 662мг указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов, температура плавления 131-132°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,22(с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,47 (с, 3H) частей на миллион.

Способ получения Л

Следующие соединения были получены в соответствии с процедурой, описанной для способа получения К, при использовании в качестве исходных веществ соответствующего 2,4-дихлорпиридина и оксиданта.

Сложный метиловый эфир 2,4-дихлор-6-метил-1-оксиникотиновой кислоты

Температура плавления 90-91,5°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,26 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,54 (с, 3H) частей на миллион.

(2,4-Дихлор-6-метил-1-оксипиридин-3-ил)метанол

Температура плавления 188-191°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,13 (с, 1H), 4,87 (д, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,38 (т, 1H, OH) частей на миллион.

2,4-Дихлор-3,5,6-триметилпиридин-1-оксид

Температура плавления 146-148°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,57 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,38 (с, 3H) частей на миллион.

2,4-Дихлор-6-метилпиридин-1-оксид

Температура плавления 100-102°C

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,42 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 2,55 (с, 3H) частей на миллион.

Способ получения М

4-Хлор-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-1-оксид

К раствору 2,4,6-триметилфенола (415мг, 3,05ммоль) в сухом тет-рагидрофуране (20мл) при комнатной температуре добавляли 60% суспензию гидрида натрия в масле (122мг, 3,05ммоль). После выделения всего H_2 добавляли 2,4-дихлор-3,6-диметилпиридин-1-оксида (585,4мг, 3,05ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего ее резко охлаждали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали до сухого состояния с образованием твердого вещества. Это вещество перекристаллизовывали из петролейного эфира, что позволило получить 802мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов, температура плавления 106-107°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,06 (с, 6H) частей на миллион.

Способ получения N

Следующие соединения были получены в соответствии с процедурой, описанной для способа получения М, при использовании в качестве исходного вещества 2,4-дихлорпиридин-1-оксида с соответствующим фенолом или тиофенолом в присутствии основания (трет-бутоксид калия, гидрид натрия или гидрид калия) в интервале от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником в сухом тетрагидрофуране.

2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-4-хлор-3,6-диметилпиридин-1-оксид

Белые кристаллы, температура плавления 137-139°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,12 (с, 2H), 7,08 (с, 1H), 2,42 (с, 6H), 2,09 (с, 6H) частей на миллион.

4-Хлор-2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-1-оксид

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,08 (с, 1H), 6,97 (с, 2H), 2,42 (с, 6H), 2,09 (с, 6H) частей на миллион.

Сложный метиловый эфир 4-хлор-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-1-оксиникотиновой кислоты

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,04 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,08 (с, 6H) частей на миллион.

4-Хлор-2,3,5-триметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-1-оксид

Белые кристаллы, температура плавления 132-134°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,75 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,04 (с,

- 6Н) частей на миллион.
4-Хлор-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-1-оксид
Белые кристаллы, температура плавления 191-193°C.
- 5 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,96 (с, 1Н), 6,95 (с, 2Н), 2,62 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,13 (с, 6Н) частей на миллион.
4-Хлор-2-(2,4-диметилфенилсульфанил)-3,6-диметилпиридин-1-оксид
Белые кристаллы, температура плавления 148-151°C.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,23 (с, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 6,88 (с, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н) частей на миллион.
- 10 4-Хлор-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)-3,6-диметилпиридин-1-оксид
Белые кристаллы, температура плавления 132-134°C.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,13 (с, 1Н), 6,91 (с, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 2,31 (с, 6Н), 2,27 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н) частей на миллион.
Способ получения О
- 15 Следующие соединения были получены в соответствии с процедурой, описанной для способа получения Е, вторая часть, с использованием в качестве исходных веществ соответствующего 4-хлор-6-замещенного-фен-оксипиридин-1-оксида и треххлористого фосфора.
2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-4-хлор-3,6-диметилпиридин
Белый кристаллы.
- 20 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,22 (с, 2Н), 6,81 (с, 1Н), 2,40 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н), 2,05 (с, 6Н) частей на миллион.
4-Хлор-2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин
Белые кристаллы.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,07 (с, 2Н), 6,81 (с, 1Н), 2,41 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н), 2,06 (с, 6Н) частей на миллион.
- 25 Сложный метиловый эфир 4-хлор-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)никотиновой кислоты
Желтые кристаллы, температура плавления 122-125°C.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,84 (с, 2Н), 6,82 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,04 (с, 6Н) частей на миллион.
- 30 4-Хлор-2,3,5-триметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин
Белые кристаллы, температура плавления 101-103°C.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 2Н), 2,39 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н), 2,01 (с, 6Н) частей на миллион.
- 35 4-Хлор-2-метил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин
Белые кристаллы, температура плавления 46-48°C.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,92 (с, 2Н), 6,84 (с, 1Н), 2,62 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,13 (с, 6Н) частей на миллион.
4-Хлор-2-(2,4-диметилфенилсульфанил)-3,6-диметилпиридин
Белые кристаллы, температура плавления 148-151°C.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,23 (с, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 6,88 (с, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 2,39 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н) частей на миллион.
- 40 4-Хлор-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)-3,6-диметилпиридин
Белые кристаллы, температура плавления 132-134°C.
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,13 (с, 1Н), 6,91 (с, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 2,31 (с, 6Н), 2,27 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н) частей на миллион.
- 45 Способ получения Р
Сложный метиловый эфир 2-хлор-4-(1-этилпропиламино)-6-метил-никотиновой кислоты
Смесь сложного метилового эфира 2,4-дихлор-6-метилникотиновой кислоты (2,228г, 10,13ммоль) и 1-этилпропиламина (1,762г, 20,26ммоль) в диметилсульфоксиде (4мл) в течение 5 часов нагревали при температуре 110°C, а затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Эту смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 1,796г неочищенного вещества. Это вещество очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 5% раствора метанола в хлороформе, что позволило получить 1,167г (43%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.
- 50 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,14 (широкий синглет, 1Н), 6,27 (с, 1Г), 3,86 (с, 3Н), 3,27 (м, 1Н), 2,33 (с, 3Н), 1,3-1,6 (м, 4Н), 0,88 (т, 6Н) частей на миллион.
- 55 Способ получения Q
(2-Хлор-6-метил-3-нитропиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин
Смесь 2,4-дихлор-6-метил-3-нитропиридина (250мг, 1,21ммоль) и 1-этилпропиламина (105мг, 1,21ммоль) в диметилсульфоксиде (4мл) в течение 15 часов перемешивали при комнатной температуре, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали с образованием 280мг желтого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента 65% раствора хлороформа в гексане, что позволило получить 110мг (35%) указанного в заголовке соединения в виде желтого кристалла, температура плавления 82-84°C.
- 60 Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,57 (д, 1Н), 6,46 (с, 1Н), 3,39 (м, 1Н), 2,42 (с, 3Н), 1,4-1,8 (м, 4Н), 0,94 (т, 6Н) частей на миллион.
- 65 Способ получения R

(6-Хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(1-этилпропил)амин

Смесь 2-метил-5-нитро-4,6-дихлорпиримидина (208мг, 1,00ммоль) и 1-этилпропиламина (87мг, 1,03ммоль) в 2мл сухого тетрагидрофурана в течение 4 часов перемешивали при температуре -78°C, после чего ее резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием зеленого масла. Это масло очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа и смеси гексана и хлороформа с соотношением 1:1, в результате чего было получено указанное в заголовке соединение (93мг, 35%).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,50 (широкий синглет, 1H), 4,29 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,4-1,8 (м, 4H), 0,92 (т, 6H) частей на миллион.

Способ получения S

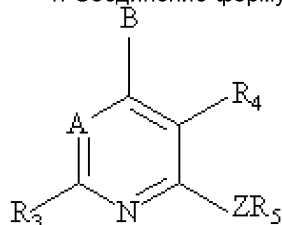
(6-Хлор-2-метил-5-нитропиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)амин

Раствор 2-метил-5-нитро-4,6-дихлорпиримидина (208мг, 1,00ммоль) в 2,5мл ацетонитрила обрабатывали 2,4,6-триметил-3-аминопиридином (273мг, 2ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь резко охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали с образованием красного остатка. Этот остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с использованием в качестве элюента хлороформа и 6% раствора метанола в хлороформе, что позволило получить указанное в заголовке соединение (110мг, 36%) в виде оранжевого масла.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,78 (широкий синглет, 1H), 6,97 (с, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,17 (с, 3H) частей на миллион.

Формула винаходу

1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

A - $-\text{CR}_7$ или N;

B - $-\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{=CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$, $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$, $-\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$;

Z - NH, O, S, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил})$ или $-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$, где R_{13} и R_{14} независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил, либо один из элементов R_{13} и R_{14} является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

R_1 - $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями R_8 , независимо друг от друга выбираемыми из группы, включающей гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, йод, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $-\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{O-CO-NH(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{O-CO-N(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)(C}_1\text{-C}_2\text{алкил)}$, $-\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{N(C}_1\text{-C}_2\text{алкил)(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{S(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)CO(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{NHCO(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{COO(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{CONH(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$, $-\text{CON(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)(C}_1\text{-C}_2\text{алкил)}$, CN, NO_2 , $-\text{SO(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$ и $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкильные части вышеуказанных групп R_1 могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

R_2 - $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил, арил или $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{арил}$, где арилом является фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиазинил, пиримидил, имидазол, фуранил, бензофуранил, бензотиазол, изотиазол, бензизотиазол, бензизоксазол, бензимидазол, индолил или бензоксазол; 3-8-членный циклоалкил или $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{циклоалкил}$, где один или два атома углерода в кольце циклоалкила, имеющего не менее 4 членов, и в циклоалкильной части $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{циклоалкила}$, имеющего не менее 4 членов в кольце, могут быть необязательно замещены атомом кислорода, серы или N- R_9 , где R_9 является водородом или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом; где каждая из вышеуказанных групп R_2 может быть необязательно замещена одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из хлора, фтора и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей бром, йод, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$, $-\text{O-CO-N(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)(C}_1\text{-C}_2\text{алкил)}$, $-\text{S(C}_1\text{-C}_6\text{алкил)}$, CN, NO_2 , $-\text{SO(C}_1\text{-C}_4\text{алкил)}$ и $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, и где $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкиленовая часть $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{арила}$ могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

либо $-\text{NR}_1\text{R}_2$ или $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ могут образовывать насыщенное 5-8-членное карбоциклическое кольцо, которое может необязательно иметь одну или две углерод-углеродные двойные связи и в котором один или два атома углерода могут быть замещены атомом кислорода или серы;

R_3 - метил, этил, фтор, хлор, бром, йод, циано, метокси, OCF_3 , метилтио, метилсульфонил, CH_2OH или

CH_2OCH_3 ;

R_4 - водород, C_1 - C_4 алкил, фтор, хлор, бром, йод, C_1 - C_4 алкокси, трифторметокси, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OF}_3$, CF_3 , amino, нитро, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHCOCH_3 , $-\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{SO}_n(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, где n означает 0, 1 или 2, циано, гидрокси, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{CHO}$, циано или $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, где C_1 - C_4 алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидрокси, amino, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкил})_2$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро;

R_5 - фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинил, пиримидил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил или индолил, где каждая из вышеуказанных групп R_5 замещена одним-трем заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора, хлора, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидрокси, йод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{алкил})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{алкил})$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{алкил})$ и $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{алкил})$, и где C_1 - C_4 алкильная и C_1 - C_6 алкильная части вышеуказанных групп R_5 могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами либо одним заместителем, выбираемым из гидрокси, amino, метиламино, диметиламино и ацетила;

R_7 - водород, метил, фтор, хлор, бром, йод, циано, гидрокси, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{OCF}_3$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$;

R_{11} - водород, гидрокси, фтор или метокси;

R_{12} - водород или C_1 - C_4 алкил;

или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.

2. Соединение по п. 1, где B - $-\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$ или $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$;

R_1 - C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен одним заместителем, выбираемым из гидроксила, фтора, CF_3 или C_1 - C_2 алкоксильной группы, и может иметь одну двойную или тройную связь; и R_2 - бензил или C_1 - C_6 алкил, который может необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь, где C_1 - C_6 алкил или фенильная часть бензила могут быть замещены фтором, CF_3 , C_1 - C_2 алкилом или C_1 - C_2 алкоксилом.

3. Соединение по п. 1, где R_1 - C_1 - C_6 алкил, который может быть замещен фтором, CF_3 , гидрокси, C_1 - C_2 алкилом или C_1 - C_2 алкоксилом и может иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь.

4. Соединение по п. 1, где R_2 - C_1 - C_4 алкил, который может быть необязательно замещен фтором, хлором, CF_3 , C_1 - C_4 алкилом или C_1 - C_4 алкоксилом.

5. Соединение по п. 1, где R_3 - метил, хлор или метокси.

6. Соединение по п. 1, где R_4 - метил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, циано, трифторметокси, метокси, хлор, трифторметил, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, этил, amino или нитро.

7. Соединение по п. 1, где R_5 - фенил, замещенный двумя или тремя заместителями.

8. Соединение по п. 1, где R_5 - пиридил, замещенный двумя или тремя заместителями.

9. Соединение по п. 7, где указанные заместители выбирают независимо друг от друга из группы, включающей фтор, хлор, бром, йод, C_1 - C_4 алкокси, трифторметил, C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен одной гидроксильной, C_1 - C_4 алкоксильной или фторогруппой и может иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь, $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкилен})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкил})$, C_1 - C_3 гидроксиалкил, гидрокси, формил, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкилен})\text{амино}$ и $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$.

10. Соединение по п. 8, где указанные заместители выбирают независимо друг от друга из группы, включающей фтор, хлор, бром, йод, C_1 - C_4 алкокси, трифторметил, C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен одной гидроксильной, C_1 - C_4 алкоксильной или фторогруппой и может иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь, $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкилен})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкил})$, C_1 - C_3 гидроксиалкил, гидроксил, формил, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{алкилен})\text{амино}$ и $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$.

11. Соединение по п. 1, которым является:

4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилбензил)пиримидин;

2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;

2-(4-этил-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;

3-этил-4-(1-этилпропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин;

2-(2,6-диметил-4-пропилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;

4-(1-этилпропокси)-2-(4-метокси-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин;

2-(4-этокси-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;

2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин;

4-(1-метоксиметилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин;

[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]диэтиламин;

[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]этилпропиламин;

[2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин-4-ил](1-этилпропил)амин;

бутил-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]этиламин;

4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)пиридин;

бутил-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]этиламин;

сложный метиловый эфир 4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)никотиновой кислоты;

[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенилсульфанил)пиридин-4-ил]этилпропиламин;

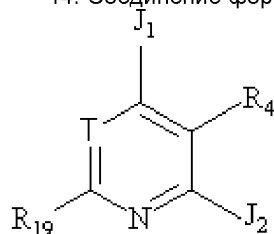
4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3-ил]метанол;
[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]этилпропиламин;
1-(этилпропил)-[6-метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]амин;
5 N4-(1-этилпропил)-6-метил-3-нитро-N2-(2,4,6-триметилфенил)пиридин-2,4-диамин;
N4-(1-этилпропил)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин;
3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-этил-(2,2,2-трифторэтил)амин;
N4-(1-этилпропил)-6-метил-N2-(2,4,6-триметилфенил)пиридин-2,3,4-триамин;
[3-хлорметил-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)амин;
10 [3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этилпропил)амин;
(1-этилпропил)-[2-метил-5-нитро-6-(2,4,6-триметилфенил)-пиридин-3-илокси]-пиримидин-4-ил]амин;
(1-этилпропил)-[3-метоксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-4-ил]амин;
(N-(1-этилпропил)-2-метил-5-нитро-N'-(2,4,6-триметилпиридин-3-ил)-пиримидин-4,6-диамин;
[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]диэтиламин;
15 4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин;
N-бутил-[2,3-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло-[2,3-d]пиримидин-4-ил]этиламин;
4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-e]пиримидин-6-он;
4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидин;
N-бутил-N-этил-2,5-диметил-N'-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамин;
20 (1-этилпропил)-[5-метил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-имидазо[4,5-b]-пиридин-7-ил]амин;
[2,5-диметил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил]-(1-этилпропил)амин;
N4-(1-этилпропил)-6,N3-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин;
N4-(1-этилпропил)-6,N3,N3-триметил-2-[2,4,6-триметилфенокси)пиридин-3,4-диамин;
6-(1-этилпропокси)-2-метил-N4-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,5-диамин;
25 [4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-ил]-(2,4,6-триметилфенил)амин;
6-(этилпропиламино)-2,7-диметил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидропурин-8-он;
или фармацевтически приемлемая соль одного из вышеуказанных соединений.

12. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения (а) болезней, излечиваемых путем
воздействия на кортикотропин-релизинг фактор, в том числе нарушений, вызываемых этим фактором, но не
ограничиваясь ими, или (b) воспалительных заболеваний, таких как: ревматоидный артрит и остеоартрит, боли,
30 астма, псориаз и аллергия; общее беспокойство, паническое состояние; навязчивый страх;
навязчиво-компульсивные побуждения; посттравматические стрессы; нарушения сна, вызванные стрессом;
болевые ощущения, такие как фибромиалгия; подавленное настроение, в частности депрессия, в том числе
сильная степень депрессии, непродолжительная депрессия, повторяющаяся депрессия, депрессия у детей,
35 вызванная плохим обращением, и послеродовая депрессия; дистимия; раздвоение личности; циклотимия;
синдром хронической усталости; головные боли, вызванные стрессом; рак; слизистый колит; болезнь Крона;
синдром раздраженной толстой кишки; инфекции, связанные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ);
нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь
Хантингтона; заболевания желудочно-кишечного тракта; нарушения, связанные с приемом пищи, такие как
40 анорексия или кинорексия; стресс при кровотечениях; зависимость от химических препаратов и алкоголя;
симптомы выведения из организма наркотических средств и алкоголя; вызванный стрессом транзиторный
психоз; эутиреоз; синдром недостаточности антидиуретического гормона; ожирение; бесплодие; травмы головы;
травма спинного мозга; ишемическое поражение нервных клеток; нервно-токсическое поражение нервных
клеток; эпилепсия; инсульт; дисфункции иммунной системы, в том числе нарушения, вызванные стрессом;
45 мышечные спазмы; недержание мочи; старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера; слабоумие вследствие
нескольких инфарктов; боковой амиотрофический склероз; и гипогликемия у млекопитающих; которая включает
соединение по п. 1, оказывающее эффективное действие при лечении такого заболевания, и фармацевтически
приемлемый носитель.

13. Способ лечения (а) болезней, излечиваемых путем воздействия на кортикотропин-релизинг фактор, в
том числе нарушений, вызываемых этим фактором, но не ограничиваясь ими, или (b) воспалительных
заболеваний, таких как ревматоидный артрит и остеоартрит, боли, астма, псориаз и аллергия; общее
беспокойство; паническое состояние; навязчивый страх; навязчиво-компульсивные побуждения;
посттравматические стрессы; нарушения сна, вызванные стрессом; болевые ощущения, такие как
фибромиалгия; подавленное настроение, в частности депрессия, в том числе сильная степень депрессии,
55 непродолжительная депрессия, повторяющаяся депрессия, депрессия у детей, вызванная плохим обращением,
и послеродовая депрессия; дистимия; раздвоение личности; циклотимия; синдром хронической усталости;
головные боли, вызванные стрессом; рак; слизистый колит; болезнь Крона; синдром раздраженной толстой
кишки; инфекции, связанные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); нейродегенеративные заболевания,
такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона; заболевания
60 желудочно-кишечного тракта; нарушения, связанные с приемом пищи, такие как анорексия или кинорексия;
стресс при кровотечениях; вызванный стрессом транзиторный психоз; эутиреоз; синдром недостаточности
антидиуретического гормона; ожирение; бесплодие; травмы головы; травма спинного мозга; ишемическое
поражение нервных клеток; нервнотоксическое поражение нервных клеток; эпилепсия; инсульт; дисфункции
иммунной системы, в том числе нарушения, вызванные стрессом; мышечные спазмы; недержание мочи;
65 старческое слабоумие типа болезни Альцгеймера; слабоумие вследствие нескольких инфарктов; боковой
амиотрофический склероз; зависимость от химических препаратов и алкоголя; симптомы выведения из

организма наркотических средств и алкоголя; и гипогликемия у млекопитающих; который включает введение больному соединения по п. 1, оказывающего эффективное действие при лечении такого заболевания.

14. Соединение формулы IV:



15 в которой

T - A или CR₇;

J₁ - хлор, гидроксид или циано;

J₂ - хлор или ZR₅;

или когда T - CR₇ и J₁ - хлор, тогда соединение присутствует в форме N-оксида;

20 R₄ - водород, C₁-C₄алкил, фтор, хлор, бром, йод, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄алкил), -N(CH₃)₂, NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄алкил), где C₁-C₄алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂алкил), -N(C₁-C₂алкил)₂, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро;

25 R₅ - фенил или пиридил, замещенный одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора и хлора, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, йод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆алкил)O(C₁-C₆алкил), -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), -SO₂NH(C₁-C₄алкил), -SO₂N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄алкил), -S(C₁-C₆алкил) и -SO₂(C₁-C₆алкил), где C₁-C₄алкильная и C₁-C₆алкильная части вышеуказанных групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксид, amino, метиламино, диметиламино и ацетила;

30 R₇ - водород, метил, фтор, хлор, бром, йод, циано, гидроксид, -O(C₁-C₄алкил), C(O)(C₁-C₄алкил), -C(O)O(C₁-C₄алкил), -OCF₃, CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ или -CH₂OCH₂CH₃;

R₁₉ - метил или этил;

A - N, CH или CCH₃;

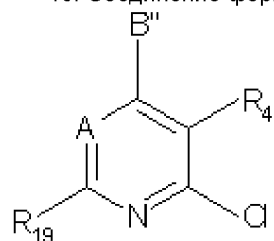
при условии, что когда J₁ - гидроксид или циано, то J₂ - ZR₅ и T - A,

и что когда A - CH или CCH₃, тогда Z - O или S,

и далее при условии, что исключаются соединения, в которых T - CR₇, Z - O и заместителем в положении 4 фенильного кольца является хлор, гидроксид или циано, а также соединения, в которых J₁ - хлор, R₄ - H, R₁₉ - метил, а R₅ выбран из группы, состоящей из 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,4,6-трихлорфенила, 2-метилфенила и 3,5-диметилфенила.

15. Соединение по п. 14, в котором R₄ - водород, C₁-C₄алкил, -O(C₁-C₄алкил), хлор или циано.

16. Соединение формулы XII:



в которой

60 R₄ - водород, C₁-C₄алкил, фтор, хлор, бром, йод, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄алкил), где C₁-C₄алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂алкил), -N(C₁-C₂алкил)₂, -COO(C₁-C₄алкил), C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тиоалкил, фтор, хлор, циано, нитро и CO(C₁-C₄алкил);

R₁₉ - метил или этил;

65 B'' - -NR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, -C(=CR₂R₁₂)R₁, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₂OR₁₂, -CHR₂SR₁₂, -C(S)R₂

или $-C(O)R_2$;

R_1 - C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями R_8 , независимо друг от друга выбираемыми из группы, включающей гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, йод, CF_3 , C_1 - C_4 алкокси, $-O-CO-(C_1-C_4$ алкил), $-O-CO-NH(C_1-C_4$ алкил), $-O-CO-N(C_1-C_4$ алкил)(C_1-C_4 алкил), $-NH(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил)(C_1-C_4 алкил), $-S(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_4$ алкил) $CO(C_1-C_4$ алкил), $-NHCO(C_1-C_4$ алкил), $-COO(C_1-C_4$ алкил), $-CONH(C_1-C_4$ алкил), $-CON(C_1-C_4$ алкил)(C_1-C_2 алкил), CN , NO_2 , $-SO(C_1-C_4$ алкил) и $-SO_2(C_1-C_4$ алкил), где C_1 - C_6 алкил и (C_1-C_4) алкильные части вышеуказанных групп R_1 могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

R_2 - C_1 - C_{12} алкил, арил или $-(C_1-C_4$ алкилен)арил, где арилом является фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинил, пиримидинил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, индолил или бензоксазол; 3-8-членный циклоалкил или $-(C_1-C_6$ алкилен)циклоалкил, где один или два атома углерода в кольце циклоалкила, имеющего не менее 4 членов, и в циклоалкильной части $-(C_1-C_6$ алкилен)циклоалкила, имеющего не менее 4 членов в кольце, могут быть необязательно замещены атомом кислорода, серы или $N-R_9$, где R_9 является водородом или C_1 - C_4 алкилом; где каждая из вышеуказанных групп R_2 может быть необязательно замещена одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из хлора, фтора и C_1 - C_4 алкила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей бром, йод, C_1 - C_6 алкокси, $-O-CO-(C_1-C_6$ алкил), $-O-CO-N(C_1-C_4$ алкил)(C_1-C_2 алкил), $-S(C_1-C_6$ алкил), CN , NO_2 , $-SO(C_1-C_4$ алкил) и $-SO_2(C_1-C_4$ алкил), и где C_1 - C_{12} алкил и C_1 - C_4 алкиленовая часть $-(C_1-C_4$ алкилен)арила могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

либо $-NR_1R_2$ или $-CR_1R_2R_{11}$ могут образовывать насыщенное 5-8-членное карбоциклическое кольцо, которое может необязательно иметь одну или две углерод-углеродные двойные связи и в котором один или два атома углерода могут быть замещены атомом кислорода или серы;

R_{11} - водород, гидроксигруппа, фтор или метоксигруппа;

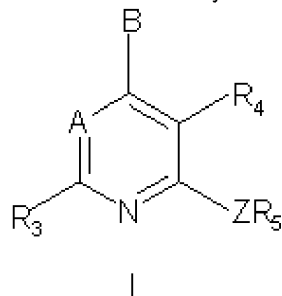
R_{12} - водород или C_1 - C_4 алкил; и

A - N , CH или CCH_3 ;

при условии, что, если A представляет собой CH или CCH_3 , то B'' означает $-NR_1R_2$, $-NHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$ или циано и R_4 является электронодефицитной группой, такой как NO_2 , $-COO(C_1-C_4$ алкил), $-C(=O)CH_3$, $-COOH$ или циано.

17. Соединение по пункту 16, где B'' представляет собой $-NR_1R_2$ или $-NHCHR_1R_2$ и A - CH или CH_3 .

18. Способ получения соединения формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой

A - CR_7 или N ;

B - $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$ или $-SCHR_1R_2$;

Z - NH , O , S , $-N(C_1-C_2$ алкил) или $-C(R_{13}R_{14})$, где R_{13} и R_{14} независимо друг от друга могут представлять собой водород, трифторметил или метил, либо один из элементов R_{13} и R_{14} является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

R_1 - C_1 - C_6 алкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями R_8 , независимо друг от друга выбираемыми из группы, включающей гидроксигруппу, фтор, хлор, бром, йод, CF_3 и C_1 - C_4 алкокси, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_4 алкильная часть C_1 - C_4 алкоксильной группы могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

R_2 - C_1 - C_{12} алкил, арил или $-(C_1-C_4$ алкилен)арил, где арилом является фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинил, пиримидинил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, индолил или бензоксазолил; 3-8-членный циклоалкил или $-(C_1-C_6$ алкилен)циклоалкил, где один или два атома углерода в кольце циклоалкила, имеющего не менее 4 членов, и в циклоалкильной части $-(C_1-C_6$ алкилен)циклоалкила, имеющего не менее 4 членов в кольце, могут быть необязательно замещены атомом кислорода, серы или $N-R_9$, где R_9 является водородом или C_1 - C_4 алкилом; где каждая из вышеуказанных групп R_2 может быть необязательно замещена одним-тремя заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из хлора, фтора и C_1 - C_4 алкила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей бром, йод, C_1 - C_6 алкокси, $-O-CO-(C_1-C_6$ алкил), $-O-CO-N(C_1-C_4$ алкил)(C_1-C_2 алкил), $-S(C_1-C_6$ алкил), CN , NO_2 , $-SO(C_1-C_4$ алкил) и $-SO_2(C_1-C_4$ алкил), и где C_1 - C_{12} алкил и C_1 - C_4 алкиленовая часть $-(C_1-C_4$ алкилен)арила могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

либо $-NR_1R_2$ может образовывать насыщенное 5-8-членное карбоциклическое кольцо, которое может необязательно иметь одну или две углерод-углеродные двойные связи и в котором один или два атома

углерода могут быть замещены атомом кислорода или серы;

R₃ - метил или этил;

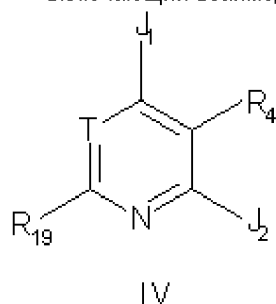
R₄ - водород, C₁-C₄алкил, фтор, хлор, бром, йод, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄алкил), где C₁-C₄алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂алкил), -N(C₁-C₂алкил)₂, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро;

R₅ - фенил или пиридил, замещенный одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора и хлора, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, йод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆алкил)O(C₁-C₆алкил), -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), -SO₂NH(C₁-C₄алкил), -SO₂N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄алкил), -S(C₁-C₆алкил) и -SO₂(C₁-C₆алкил), где C₁-C₄алкильная и C₁-C₆алкильная части вышеуказанных групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксид, amino, метиламино, диметиламино и ацетила; и

R₇ - водород или метил;

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения;

включающий взаимодействие в присутствии основания соединения формулы IV:



в которой
T - CR₇ или N;

J₁ - хлор;

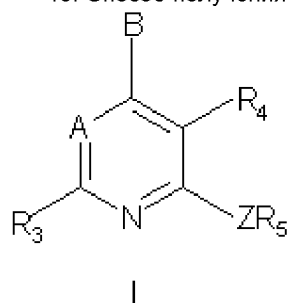
J₂ - ZR₅;

R₁₉ - метил или этил;

R₄, Z, R₅, R₇ определены выше;

с соединением формулы BH, в которой В имеет указанные выше значения; и последующее необязательное превращение соединения формулы I, полученного в результате осуществления такой реакции, в его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ получения соединения формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой

A - -CR₇ или N;

B - -NR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, -C(=CR₂R₁₂)R₁, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₂OR₁₂, -CHR₂SR₁₂, -C(S)R₂ или -C(O)R₂;

Z - NH, O, S, -N(C₁-C₂алкил) или -C(R₁₃R₁₄), где R₁₃ и R₁₄ независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил либо один из элементов R₁₃ и R₁₄ является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

R₁ - C₁-C₆алкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями R₈, независимо друг от друга выбираемыми из группы, включающей гидроксид, фтор, хлор, бром, йод, CF₃ и C₁-C₄алкокси, где C₁-C₆алкил и C₁-C₄алкильная часть C₁-C₄алкоксильной группы могут необязательно иметь одну углерод-углеродную двойную или тройную связь;

R₂ - C₁-C₁₂алкил, арил или -(C₁-C₄алкилен)арил, где арилом является фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиазинил, пиримидил, имидазол, фуранил, бензофуранил, бензотиазол, изотиазол, бензизотиазол, бензизоксазол, бензимидазол, индол или бензоксазол; 3-8-членный циклоалкил или

-(C₁-C₆алкилен) циклоалкил, где один или два атома углерода в кольце циклоалкила, имеющего не менее 4 членов, и в циклоалкильной части -(C₁-C₆алкилен)циклоалкила, имеющего не менее 4 членов в кольце, могут быть необязательно замещены атомом кислорода, серы или N-R₉, где R₉ является водородом или C₁-C₄алкилом; где каждая из вышеуказанных групп R₂ может быть необязательно замещена одним-тремя заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из хлора, фтора и C₁-C₄алкила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей бром, йод, C₁-C₆алкокси, -O-CO-(C₁-C₆алкил), -O-CO-N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), -S(C₁-C₆алкил), CN, NO₂, -SO(C₁-C₄алкил) или -SO₂(C₁-C₄алкил); и где C₁-C₁₂алкил и C₁-C₄алкиленовая часть -(C₁-C₄алкилен)арила могут необязательно иметь одну

углерод-углеродную двойную или тройную связь; либо -NR₁R₂ может образовывать насыщенное 5-8-членное карбоциклическое кольцо, которое может необязательно иметь одну или две углерод-углеродные двойные связи и в котором один или два атома углерода могут быть необязательно замещены атомом кислорода или серы;

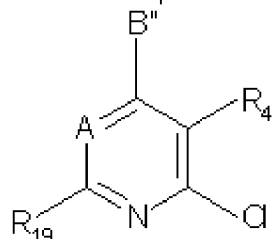
R₃ - метил, этил, фтор, хлор, бром, йод, циано, метокси, OCF₃, метилтио, метилсульфонил, CH₂OH или CH₂OCH₃;

R₄ - водород, C₁-C₄алкил, фтор, хлор, бром, йод, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄алкил), где C₁-C₄алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂алкил), -N(C₁-C₂алкил)₂, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), C₁-C₃алкокси, C₁-C₄тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро;

R₅ - фенил или пиридил, замещенный одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора, хлора, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, йод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆алкил)O(C₁-C₆алкил), -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), -SO₂NH(C₁-C₄алкил), -SO₂N(C₁-C₄алкила)(C₁-C₂алкил), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄алкил), -S(C₁-C₆алкил) и -SO₂(C₁-C₆алкил), где C₁-C₄алкильная и C₁-C₆алкильная части вышеуказанных групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксид, amino, метиламино, диметиламино и ацетила; и

R₇ - водород или метил; при условии, что, если A представляет собой CH или CCH₃, то R₄ является электронодефицитной группой, такой как NO₂, -COO(C₁-C₄алкил), -C(=O)CH₃, -COOH или CN; или фармацевтически приемлемой соли такого соединения;

включающий взаимодействие соединения формулы XII:



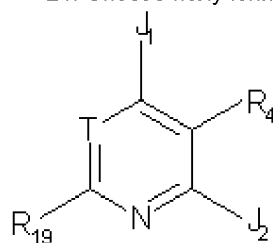
XII

в которой R₁₉ - метил или этил и A - N, CH или CCH₃, причем если A является N, то B'' и R₄ имеют значения, указанные выше для B и R₄, а если A представляет собой CH или CH₂, то B'' означает -NR₁R₂, -NHR₁R₂, -OCHR₁R₂ или циано и R₄ является электронодефицитной группой, такой как NO₂, -COO(C₁-C₄алкил), -C(=O)CH₃, -COOH или CN;

с соединением формулы R₅ZH, в которой R₅ и Z имеют указанные выше значения; и последующее необязательное превращение соединения формулы I, получаемого в результате осуществления такой реакции, в его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по п. 19, где R₄ является нитрогруппой как в соединении формулы I, так и в соединении формулы IV.

21. Способ получения соединения формулы IV:



IV

в которой

R₁₉ - метил или этил;

J₁ - хлор;

T - -CR₇;

J₂ - ZR₅;

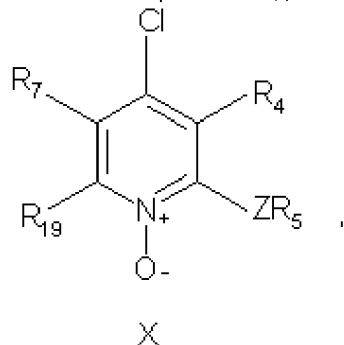
Z - NH, O, S, -N(C₁-C₂алкил) или -C(R₁₃R₁₄), где R₁₃ и R₁₄ независимо друг от друга представляют собой водород, трифторметил или метил либо один из элементов R₁₃ и R₁₄ является цианогруппой, а другой - водородом или метилом;

R₄ - водород, C₁-C₆алкил, фтор, хлор, бром, йод, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄алкил), -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHCONHCH₃, -SO_n(C₁-C₄алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄алкил), где C₁-C₄алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂алкил), -N(C₁-C₂алкил)₂, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро; и

R₅ - фенил или пиридил, замещенный одним-тремя заместителями, выбираемыми независимо друг от друга из фтора, хлора, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, йод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆алкил)O(C₁-C₆алкил), -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), -SO₂NH(C₁-C₄алкил), -SO₂N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₄алкил), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄алкил), -S(C₁-C₆алкил) и -SO₂(C₁-C₆алкил), где C₁-C₄алкильная и C₁-C₆алкильная части вышеуказанных групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксид, amino, метиламино, диметиламино и ацетила;

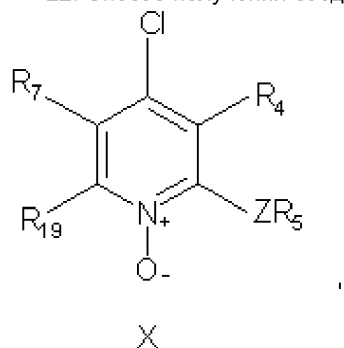
R₇ представляет собой водород, метил, фтор, хлор, бром, йод, циано, гидроксид, -O(C₁-C₄алкил), -C(O)(C₁-C₄алкил), -C(O)O(C₁-C₄алкил), -OCF₃, CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ или -CH₂OCH₂CH₃;

включающий взаимодействие с треххлористым фосфором соединения формулы X:



в которой R₁₉, R₄, R₅ и R₇ имеют указанные выше значения.

22. Способ получения соединения формулы X:



в которой

R₁₉ - метил или этил;

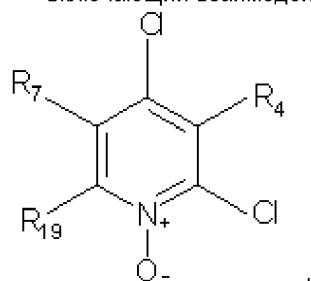
Z - O или S;

R₄ - водород, C₁-C₄алкил, фтор, хлор, бром, йод, C₁-C₄алкокси, трифторметокси, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OF₃, -CF₃, amino, нитро, -NH(C₁-C₄алкил), -N(CH₃)₂, -NHCONHCH₃, NHCOCH₃, SO(C₁-C₄алкил), где n означает 0, 1 или 2, циано, гидроксид, -CO(C₁-C₄алкил), -CHO, циано или -COO(C₁-C₄алкил), где C₁-C₄алкил может необязательно иметь одну двойную или тройную связь и может быть замещен одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, amino, -NHCOCH₃, -NH(C₁-C₂алкил), -N(C₁-C₂алкил)₂, -COO(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), C₁-C₃алкокси, C₁-C₃тиоалкил, фтор, хлор, циано и нитро; и

R₅ - фенил или пиридил, замещенный одним-тремя заместителями, которые независимо друг от друга выбирают из фтора, хлора, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкоксила, или одним заместителем, выбираемым из группы, включающей гидроксид, йод, бром, формил, циано, нитро, трифторметил, amino, -(C₁-C₆алкил)O(C₁-C₆алкил),

-NHCH₃, -N(CH₃)₂, -COOH, -COO-(C₁-C₄алкил), -CO(C₁-C₄алкил), -SO₂NH(C₁-C₄алкил), -SO₂N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄алкил), -S(C₁-C₆алкил) и -SO₂(C₁-C₆алкил), где C₁-C₄алкильная и C₁-C₆алкильная части вышеуказанных групп R₅ могут быть необязательно замещены одной или двумя фторогруппами или одним заместителем, выбираемым из гидроксигруппы, аминогруппы, метиламиногруппы, диметиламиногруппы и ацетилгруппы;

R₇ представляет собой водород, метил, фтор, хлор, бром, йод, циано, гидроксигруппу, -O(C₁-C₄алкил), -C(O)(C₁-C₄алкил), -C(O)O(C₁-C₄алкил), -OCF₃, CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃ или -CH₂OCH₂CH₃; включающий взаимодействие в присутствии основания соединения формулы XI:



XI

в которой R₄, R₇ и R₁₉ имеют указанные выше значения, с соединением формулы R₅OH или R₅SH, где R₅ имеет указанные выше значения.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 12, 15.12.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.